FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 10

# Étude des applications locales de la Néomycine contre la Tuberculose

(A propos de 220 observations)

# THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 27 Janvier 1959

PAR

**Bernard GABRIEL**

né le 26 Juillet 1931, à AVIGNON (Vaucluse)

*Interne des Hôpitaux*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Examinateurs de la Thèse**

MM. Pr Ch. MATTEI — *Président*
Pr J. BRAHIC
Pr P. LAVAL
Pr H. PAYAN — *Assesseurs*
Dr G. DUMON

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1959 —

# Etude des applications locales de la Néomycine contre la Tuberculose

( A propos de 220 observations )

---

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

# Étude des applications locales de la Néomycine contre la Tuberculose

( A propos de 220 observations )

---

# THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 27 Janvier 1959

PAR

**Bernard GABRIEL**

né le 26 Juillet 1931, à Avignon (Vaucluse)

*Interne des Hôpitaux*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

**Examinateurs de la Thèse**

MM. Pr Ch. MATTEI — *Président*

Pr J. BRAHIC
Pr P. LAVAL
Pr H. PAYAN
Dr G. DUMON — *Assesseurs*

---

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1959 —

# PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

*Doyen :* G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT
*Secrétaire principal :* P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN
*Secrétaire principal honoraire :* J. COMTE.

*Professeurs honoraires :* MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| *Anatomie* | GRISOLI |
| *Anatomie pathologique* | GASTAUT |
| *Bactériologie et Pathologie générale* | BRAHIC |
| *Botanique et Cryptogamie* | PELLISSIER |
| *Cardiologie clinique et expérimentale* | JOUVE |
| *Chimie* | DUMAZERT |
| *Chimie analytique* | ARNOUX |
| *Chimie médicale* | DERRIEN |
| *Clinique chirurgicale* | CARCASSONNE |
| *Clinique chirurgicale* | LAMY |
| *Clinique chirurgicale infantile et orthopédique* | SALMON |
| *Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale* | De VERNEJOUL |
| *Clinique exotique* | BLANC |
| *Clinique des maladies du système nerveux* | CREMIEUX |
| *Clinique médicale* | MATTEI |
| *Clinique médicale* | POINSO |
| *Clinique médicale thérapeutique* | OLMER |
| *Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition* | RECORDIER |
| *Clinique médicale infantile* | GIRAUD |
| *Clinique neuro-chirurgicale* | PAILLAS |
| *Clinique obstétricale et gynécologique* | CHOSSON |
| *Clinique ophtalmologique* | JAYLE |
| *Clinique otorhinolaryngologique* | APPAIX |
| *Clinique de Stomatologie* | MARONNEAUD |
| *Clinique urologique* | N... |
| *Endocrinologie médicale* | VAGUE |
| *Histologie* | PICARD |
| *Hygiène et Médecine sociale* | SAUTET |
| *Matière médicale* | BALANSARD |
| *Médecine expérimentale* | DONNET |
| *Médecine légale et Médecine du Travail* | MOSINGER |
| *Parasitologie* | RANQUE |
| *Pathologie chirurgicale* | DOR. |
| *Pathologie interne* | AUDIER |
| *Pharmacologie* | MERCIER F. |
| *Pharmacie chimique et Toxicologie* | VIGNOLI |
| *Pharmacie galénique* | DELPHAUT |
| *Physiologie* | MORIN |
| *Physique médicale* | DUBOULOZ |
| *Thérapeutique* | PIERI |

## Professeurs sans chaire

M. ROUX

M. MOURGUE

## Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

## Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD René
BONNAL
CHAMPEIX
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

## Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
HENRY
IMBERT
LAVAL
LENA
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

## Chargé des fonctions de Maître de Conférences

*Physiologie* ..... M. ZWIRN

## Chargé des fonctions d'Agrégé

*Clinique des Maladies nerveuses* ..... M. BOUDOURESQUES
*Clinique de Stomatologie* ..... M. LACHARD

## Agrégé chargé d'enseignement

*Dermatologie* ..... M. TEMIME

A MA MERE, IN MEMORIAM

A MA FEMME ET A MON FILS

A MON PERE ET A MES FRERES

A TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Charles MATTEI

*Médecin des Hôpitaux*
*Officier de la Légion d'Honneur*
*Membre correspondant de l'Académie de Médecine*

*C'est dans votre service que nous avons commencé notre carrière hospitalière. Jeune externe vous nous avez appris pratiquement aux consultations médicales la compréhension nécessaire à toute médecine humaine. Vous avez bien voulu présider cette thèse. Je vous prie d'accepter cet ouvrage en gage de reconnaissance et de respectueux hommage.*

## A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BRAHIC

*Médecin des Hôpitaux*
*Professeur de Bactériologie*

Le séjour dans votre service en fonction d'interne nous a été des plus profitables.

Nous avons appris, à votre contact, à apprécier et à juger sans vaine passion, les limites et les possibilités de notre science médicale. Vous avez accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre entière reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé LAVAL

Nous vous savons profondément gré de l'honneur que vous nous faites de siéger à notre jury.

Votre jugement nous est d'autant plus précieux que nous avons, pour la clarté de votre esprit et l'étendue de vos connaissances, la plus profonde admiration.

Nous vous prions de trouver ici toute l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé PAYAN

Vos conseils patients nous ont fortement aidé dans la réalisation de ce travail.

Vous voulez bien, à présent, le juger.

Veuillez accepter nos sincères remerciements.

Monsieur le Docteur DUMON

*Médecin-Chef des Hôpitaux de Marseille*

Vous nous avez accueilli dans votre service avec la plus bienveillante sympathie et vous nous avez permis de nous intégrer dans votre équipe. Dans ce travail que vous nous avez inspiré, vous nous avez fait l'honneur de nous laisser faire le point d'une thérapeutique dont vous êtes le promoteur.

Veuillez accepter de juger cette étude en gage de notre entière reconnaissance et de notre profonde admiration.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur MATTEI

Monsieur le Professeur SALMON

Monsieur le Professeur MOIROUD

Monsieur le Docteur TURRIES

Monsieur le Docteur GASTON

Monsieur le Professeur BERNARD

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe.

Monsieur le Docteur GASCARD

Monsieur le Professeur BRAHIC

Monsieur le Professeur AUDIER

Monsieur le Docteur DUMON

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE,
EN RESPECTUEUX HOMMAGE.

A Madame DUMON-LEGRE,

pour sa participation à ce travail, avec tous nos remerciements.

A Monsieur le Docteur LAUGIER,

pour son aide amicale et compréhensive.

Au personnel du Service DUMON,

pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans les recherches effectuées dans les salles.

A TOUS MES AMIS

# INTRODUCTION

*La Néomycine a été isolée en 1949 par Waskmann et Lechevalier, à partir des cultures de Streptomyces fradiæ au cours de recherches visant à produire des substances dont les propriétés seraient voisines de celles de la Streptomycine. L'expérimentation de son activité antituberculeuse, aussi bien animale qu'humaine, a été, dans l'ensemble, une déception.*

*Comme nous allons le voir en passant en revue l'historique de cette expérimentation, si son activité anti-B.K. était évidente in vitro, son utilisation in vivo s'est soldée par des échecs car la Néomycine ne pouvait être active sur le B.K. qu'à des doses toxiques pour l'organisme et spécialement sur le tubule rénal.*

*C'est devant ces échecs répétés et indiscutables de la Néomycine par voie générale et devant notre expérience étendue et efficace de l'utilisation de l'antibiothérapie classique par aérosols (Streptomycine, I.N.H.) que nous avons essayé ce nouvel antibiotique par cette voie.*

*Notre expérimentation porte actuellement sur trois ans : partis du simple but d'utiliser un nouvel antibiotique sur des lésions cliniquement et radiologiquement résistantes aux antibiotiques usuels, nous avons progressivement élargi ses indications afin de l'essayer dans l'éventail des possibilités évolutives de la tuberculose pulmonaire.*

*Dans le cadre de l'expérimentation thérapeutique de cet antibiotique en utilisation locale, nous avons aussi essayé la Néomycine dans les lésions enkystées : les abcès froids ganglionnaires et pleuraux, ainsi que dans la tuberculose bronchique.*

*Notre thèse comprendra un long compte rendu de l'utilisation pendant trois ans de la Néomycine en aérosols et un rapport succinct sur l'utilisation de cet antibiotique sur les lésions localisées. Cette expérimentation a eu lieu dans le service de Pneumophtisiologie du Docteur Dumon à l'hôpital Sainte-Marguerite de l'Administration de l'Assistance Publique à Marseille.*

— PREMIERE PARTIE —

# La Néomycine :

# Antituberculeux efficace

## I. - LA NEOMYCINE

### 1° - Historique de la Néomycine.

C'est à la suite d'études, commencées en 1915 sur les propriétés des actinomycètes, que fut isolé en 1943, parmi ce groupe de micro-organismes, un genre : le genre Streptomyces. Ce genre était d'une importance capitale, car des différentes variétés de Streptomyces devaient être découverts de nombreux antibiotiques actuellement utilisés. Une série d'antibiotiques fut isolée, qui comprenait la Streptomycine, la Streptothricine, la Streptothricine VI et la Néomycine, toutes possédant des activités nettes contre les bactéries, toutes étant efficaces contre les bactéries Gram négatives et acido-résistantes.

La Néomycine fut isolée à partir d'un actinomycète : le Streptomyces Fradiæ en 1949, par WAKSMANN et LECHEVALLIER (1) au Laboratoire du Department of Microbiology du New-Jersey Agricultural Experiment Station à la Rutgers University. Elle fut découverte alors qu'on essayait de trouver des substances antibiotiques qui possèderaient deux propriétés majeures :

1°) agir sur les germes Gram négatifs qui étaient devenus streptomycino-résistants,

2°) avoir une toxicité minimum.

La Néomycine réalisait donc la première des deux conditions posées par les chercheurs, mais la deuxième n'était qu'incomplètement remplie, la Néomycine possédant une certaine toxicité.

### 2° - Définition et constitution chimique de la Néomycine.

DÉFINITION :

Dès son isolement, la Néomycine fut reconnue comme étant un mélange de substances antibiotiques, se ressemblant énormément et inséparables de façon usuelle, d'où le nom de Complexe Néomycine ou simplement Néomycine. Parmi ces composés, on s'occupa surtout des Néomycines A et B, et C, de composition voisine, mais présentant des différences notables lors des réactions chimiques.

CONSTITUTION CHIMIQUE (2) :

*La Néomycine B* est une molécule complexe formée par des chaînes polypeptidiques et de nombreux groupes aminés libres.

Les recherches récentes ont précisé qu'elle est constituée de deux fragments de nature basique qui sont unis par une liaison glucosidique à un groupement pentose. Sa formule brute est : C29 H58 N8 016.

Cette base donne des sels après action sur les acides ; les sels obtenus à partir d'acides minéraux sont très solubles dans l'eau, mais insolubles dans les solvants organiques, en dehors du méthanol, tandis que les sels formés à partir d'acides organiques ont une solubilité dans l'eau restreinte mais une solubilité importante dans les solvants organiques.

Les sels d'acides minéraux, après avoir été obtenus à l'état de sels cristallisés, en particulier, à partir des acides picrique et sulfurique, permettent ainsi d'avoir des produits purs.

Le sulfate de Néomycine ainsi obtenu pur est la forme de la Néomycine utilisée en thérapeutique.

*La Néomycine C* a une structure très voisine de la B, et a les mêmes propriétés, mais n'est pas utilisée en thérapeutique.

*Quant à la Néomycine A,* le problème de son existence est maintenant résolu : c'est un produit de dégradation des Néomycines B et C, et qui est maintenant appelé Néamine.

**3° - Unités.**

L'unité WAKSMANN est la quantité minimum inhibant la croissance d'une souche standard d'Eschérichia coli dans les conditions définies par l'auteur (3). Nous verrons qu'il est utile d'insister sur ce détail, car lorsque nous comparons Néomycine et Streptomycine en parlant unité, on fausse le problème de leur activité anti-B.K.

1 mg. de sulfate de Néomycine correspond à 200 unités WAKSMANN.

**4° - Propriétés physico-chimiques du Sulfate de Néomycine.**

a) *Caractères physiques :*

Le sulfate de Néomycine est une poudre blanche, inodore,
soluble dans l'eau,
insoluble dans les solvants organiques usuels.

b) *Correspondance :*

1 mg. de sulfate de Néomycine correspond à 660 mcg. de Néomycine base, soit :
0,50 de sulfate de Néomycine correspond à
0,33 de Néomycine base.

c) *Stabilité :*

Le sulfate de Néomycine, sous forme anhydre, est stable au moins douze mois à la température ordinaire.

Le pH d'une solution à 10.000 U/cc est compris entre 5,0 et 7,5.

Les solutions aqueuses sont remarquablement stables si on les compare à celles de la plupart des antibiotiques : il n'y a pas de perte de puissance antibiotique après 6 mois à 37° C bien que la coloration ambrée de la solution fonce progressivement.

**5° - Préparation industrielle et purification.**

Le milieu de culture optimum est constitué par un milieu organique (bouillon de bœuf et hydrolysat de caséine) associé aux conditions indispensables suivantes :

— présence d'eau ordinaire,
— air,
— température optima à 28° C,
— pH à 7,
— présence de l'ion zinc : zinc à l'état de traces.

Le sulfate qui constitue le produit thérapeutique est obtenu par lyophilisation.

**6° - Dosages.**

A côté des méthodes classiques,

— chimiques : dosage du furfurol libéré par hydrolyse acide de la Néomycine ;
— biologiques : inhibition de la croissance du micrococcus pyogènes et du Klebsiella Pneumoniæ,

nous mentionnerons les dosages utilisés par Monnier et Coll. de Toulouse (4) pour mesurer les taux sanguins et urinaires de Néomycine chez l'homme :

— dosage par inhibition de la croissance du micrococcus pyogènes et du bacillus subtilis,
— et titrage en diffusion verticale suivant la méthode proposée par Peneau et Velu (Réf. 3) pour le dosage de la pénicillémie.

## II. - SON ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE

La Néomycine, à la fois bactéricide et bactériostatique, est active in vitro contre un grand nombre de bactéries. Rappelons son action sur les Gram négatifs (A. aérogénès, K. Pneumoniæ, E. Coli, les Typho-parathyphiques, etc... à un degré moindre) et sur les Gram positifs (principalement le staphylocoque et les bacilles sporulés aérobies ; pneumocoque et streptocoque avec un succès variable).

Le groupe des mycobactéria est aussi très sensible à la Néomycine, qu'il s'agisse de son action sur les souches saprophytes (M. Ranae et M. 607) ou les souches pathogènes : M. Tuberculosis Humain (5).

Voyons rapidement ce que nous apprennent les études faites in vitro de l'action de la Néomycine sur le Mycobactérium pathogène.

### 1° - Action de la Néomycine sur le M. Tub H 37 R v.

Comme le montre ce tableau emprunté à Waksmann lui-même (6), la Néomycine a in vitro une activité indéniable sur la croissance de cet organisme.

*Lectures turbidimétriques*

| Mcg/ml | Jours d'incubation | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 4 | 10 | 15 | 21 |
| Souche contrôle | 35 | 120 | 280 | 307 |
| 0,3 | 38 | 63 | 171 | 310 |
| 1,5 | 17 | 43 | 40 | 119 |
| 3,0 | 0 | 11 | 15 | 139 |
| 10,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Ce tableau montre qu'une concentration de 3,0 mcg. par ml suffit pour retarder de 4 à 10 jours la croissance de cet organisme et que 10 mcg/ml entraînent l'inhibition complète de la croissance.

### 2° - Comparaison des actions de la Streptomycine et de la Néomycine.

Etude des synergies antibiotiques et des résistances bactériennes.

Une bonne partie de ces études ont été faites à partir de matériel non pathogène pour l'homme (M. Ranae, M. 607 et M. Avium) et nous intéressent peu de ce fait. Toutefois, nous utiliserons ces dernières études lorsque les études correspondantes n'auront pas été conduites avec le M.T H 37 R v.

a) *Comparaison des actions des 2 antibiotiques* (7).

Des tubes contenant des concentrations variables de Néomycine et de Streptomycine sont inoculés avec 1/10 de cc d'une culture de M. Tub H 37 R. v. de 10 jours et maintenues à 37°.

Les résultats sont les suivants :

*Lectures turbidimétriques*

| Mcg/ml | Jours d'incubation | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 3 | 7 | 8 | 13 |
| Tube contrôle | 4 | 25 | 37 | 75 |
| 0,2 Mcg. SMY | 0 | 6 | 10 | 20 |
| 0,3 Mcg. SMY | 0 | 2 | 2 | 8 |
| 0,6 Mcg. N | 1 | 1 | 1 | 2 |

Cette expérience fut reproduite avec des cultures plus âgées et obtint des résultats semblables. Pour des concentrations de 0,65 Mcg. à 1 Mcg/ml, la Néomycine inhibe complètement la croissance de l'organisme, montrant ainsi son activité anti-mycobactérienne égale à celle de la Streptomycine pour un même poids de produit « base » et une activité plus grande si on la mesure en unités (5). (Ces unités, rappelons-le, ont été délimitées pour l'un et l'autre de ces antibiotiques envisagés, par leur action sur E. Coli).

Notons, par ailleurs, que si, pendant les deux premières semaines, l'efficacité de la Néomycine sur l'inhibition de la croissance est plus grande que celle de la Streptomycine, après 5 semaines 1,5 mcg/ml de Néomycine est nécessaire pour obtenir l'inhibition totale, résultat qui est obtenu par la simple concentration de 0,5 mcg/ml de Streptomycine.

b) *Etude des synergies antibiotiques* (8).

Ces études n'ont pas été conduites sur le M.tub. H 37 v., mais sur les saprophytes.

— Sur le M. ranae la combinaison d'un quart de la dose minima d'inhibition de la Néomycine (0,25 mcg/ml) et de la moitié de la dose minima d'inhibition de la Streptomycine (0,16 mcg/ml) aboutit à une presque totale inhibition de l'organisme.

— Sur le M. 607, l'addition de traces de Streptomycine (0,01

mcg/ml) à une dose subinhibitrice de Néomycine (0,25 mcg/ml) est suffisante pour supprimer complètement la croissance de l'organisme.

c) *Etude des résistances aux antibiotiques.*

1°) De leurs études sur le *M. ranae* et sur le *M. 607* (9), Hsie et Bryson ont conclu que : 1) les souches devenues résistantes à la Néomycine gardent leur sensibilité vis-à-vis de la Dihydrostreptomycine, alors que les souches devenues résistantes à la Dihydrostreptomycine sont sensibles à la Néomycine, mais un peu moins qu'une culture se Streptomycino-sensibles ; 2) la résistance à la Néomycine est progressive et lente, du type résistance à la pénicilline, différente de la streptomycino-résistance qui est brusque et rapide.

2°) Etudes sur le *M.tub. H 37 R. v.* (10) : Après transfert sur milieu frais, alors que la croissance est stoppée pour 3 mcg/ml de Streptomycine, le même résultat n'est obtenu que par 10 mcg/ml de Néomycine. L'emploi de 3 mcg/ml de Néomycine laisse repartir à la 8e semaine une croissance très importante. Waksmann note, d'après ses expériences, qu'une augmentation de la streptomycino-résistance est accompagnée à peine d'une très légère diminution de la sensibilité de ces souches à la Néomycine (et que la marge de sensibilité du M.tub. H 37 R. v. à la Néomycine était de 0,65 à 6,5 mcg/ml même si on prolongeait l'incubation).

*
* *

Après avoir passé en revue les diverses expérimentations in vitro, Waksmann, dans son célèbre livre sur la Néomycine, donne ces conclusions (11) :

1) La Néomycine est plus active que la Streptomycine envers les mycobactéries aussi bien saprophytes que pathogènes, animales et humaines.
2) La Néomycine est aussi bien active envers les souches streptomycino-résistantes des mycobactéries qu'envers les souches streptomycino-sensibles.
3) La Néomycine favorise à un degré moindre que la Streptomycine le développement des souches résistantes des mycobactéries. Si cette résistance a pu être obtenue par des passages répétés, l'apparition de cette résistance est plus lente que pour la Streptomycine.
4) La Néomycine est caractérisée par une toxicité relativement basse chez l'animal, mais plus élevée que celle de la Streptomycine.
5) La Néomycine et la Streptomycine possèdent à peu près le même degré d'activité anti-mycobactérienne pour un même poids de substance « base ».

## III. - SES PROPRIETES BIOLOGIQUES EN EXPERIMENTATION ANIMALE

### 1° - Propriétés pharmacologiques : Absorption. Diffusion. Excrétion.

Alors que, introduite par voie buccale, la Néomycine n'est ni absorbée ni détruite, par voie parentérale, au contraire, elle diffuse rapidement dans le corps et peut être mise en évidence au niveau du sang, du L.C.R. Toutefois, elle ne s'accumule pas dans les tissus et est rapidement éliminée par le rein et on peut la détecter dans les urines.

L'administration orale de Néomycine chez le chien donne un maximum de 1 à 2,2 mcg/cc une heure après la prise, et une élimination urinaire de 3 à 8 % (12), alors que l'injection de 26 mg. sous-cutané de Néomycine chez le cobaye (Karlson et Gainer (13), donne un taux sanguin de 76 à 92 mcg/cc dans la demi-heure qui suit l'injection, qui s'abaisse à des chiffres compris entre 19 et 39 mcg/cc deux heures après.

### 2° - Toxicité.

a) *Toxicité aiguë :* Waksmann et coll. (14), ont montré que les préparations non purifiées qui ont fait l'objet des premières études étaient moins toxiques que le sulfate de Néomycine.

Ces auteurs mirent aussi en évidence que d'une façon générale la toxicité aiguë après injection sous-cutanée ou intra-péritonéale est la même. La toxicité par voie intra-veineuse est environ cinq fois plus toxique (15).

b) *Toxicité chronique :* Administrée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, la Néomycine provoque, chez le rat, le chien et le cobaye, des lésions rénales portant principalement sur les tubes contournés.

Welch et Coll. ont montré que des chiens recevant 66 mg/kg par jour, par voie intra-musculaire, meurent après 6 à 19 jours de traitement. A la vérification, pas de lésions macroscopiques visibles, mais microscopiquement, lésions rénales importantes ; la grande majorité des tubes contournés montre des lésions de nécrose de l'épithélium. Les autres organes ne paraissaient que peu touchés, en dehors du foie qui présentait un peu de dégénérescence graisseuse, et de la moelle osseuse qui montrait des signes d'atteinte caractérisée par la diminution des polynucléaires mûrs et de la lignée érythrocytaire, et une augmentation des polynucléaires jeunes.

Karlson ,Gainer et Feldman (16) étudient les lésions rénales de cobayes traités par des doses thérapeutiques de Néomycine pour tuberculose expérimentale : chez ces animaux, qui étaient cliniquement normaux, les reins présentaient une dégénérescence des tubules corticaux.

Chez la souris tuberculosée, les études de Levaditi et Chaigneau-Ermard (17), confirment ces propriétés toxiques et la limite de l'action thérapeutique de la Néomycine.

### 3° - Son activité antituberculeuse et ses rapports avec la toxicité.

L'étude des propriétés antituberculeuses de la Néomycine a été faite sur la souris et le cobaye par Rake (18), et Rake, Donovick et Hampe (19) et montre que dans tous les cas la Néomycine exerça une action bénéfique sur la marche de la maladie. Ces auteurs donnent les conclusions suivantes :

— Il faut 22 mg/kg/jour en injection sous-cutanée pour obtenir le niveau minimum de réponse thérapeutique.

— A 33 mg/kg on est sûr d'avoir une réponse toujours efficace.

— Le rapport efficacité-toxicité est de l'ordre de 15 à 20, alors qu'il est de 300 pour la Streptomycine.

— En augmentant les doses au-dessus de 60 mg/kg, on n'obtient pas davantage de résultats thérapeutiques.

D'autres auteurs ont pratiqué des expériences voisines :

— HOBBY (20) utilisant des souris inoculées avec des souches humaines, trouve une dose optima à 18,3 mg/kg, mais il note aussi l'étroite marge de sécurité entre la dose de protection minimale et la dose toxique.

— KARLSON, GAINER et FELDMAN (16) remarquent de plus que la Néomycine est aussi efficace vis-à-vis des bacilles streptomycino-sensibles que vis-à-vis des streptomycino-résistants, la streptomycine étant d'ailleurs trouvée efficace vis-à-vis des bacilles néomycino-résistants.

— STEENKEN (21) expérimentant sur le cobaye (bacille tuberculeux humain virulent) recevant soit 33 mg., soit 16 mg. de Néomycine, soit 10 mg. de strepto, déduit que :

1) 16 mg, 5 de Néomycine est une dose insuffisante ;

2) que les animaux traités par la Streptomycine se révèlent moins malades que ceux traités par les plus fortes doses de Néomycine.

A titre de conclusion, nous donnons un résumé des avis de ces expérimentateurs :

— Les études de Steenken et Youmans montraient que la Néomycine était, dans son action anti-B.K. inférieure à la Streptomycine et Youmans (22) classait ainsi les divers antibiotiques anti-B.K. pour leur action sur des souris inoculées au M.tub.

H 37 R. v. : Streptomycine, P.A.S., T.B.1, Tifomycine, Terramycine, Néomycine.

— Cependant, la Néomycine présentait incontestablement une efficacité utilisable et Karlson et Gainer proposaient son utilisation en cure alternée avec la Streptomycine, tandis que Bogen et coll. (23), estimaient qu'elle pouvait être utilisée en concurrence avec le P.A.S. et la Streptomycine pour retarder les résistances.

Malgré ce, une note pessimiste au tableau : sa toxicité.

Pour Hobby, la Néomycine avait une étroite marge de sécurité entre la dose efficace minima et la dose toxique, et pour Grumbach et Rist (24) pour un même effet thérapeutique, les antibiotiques devraient être donnés aux doses :

— Streptomycine ..... 1 g.
— Viomycine ..... 3 g.
— Néomycine ..... 5 g.

et il rappelait que, si sa toxicité aiguë était celle de la Viomycine, sa toxicité chronique était trois fois celle de cet antibiotique.

## IV. - SES PROPRIETES BIOLOGIQUES EN CLINIQUE HUMAINE

### 1° - Absorption. Diffusion. Excrétion.

*a*) Après administration per os d'une dose importante de Néomycine (1 g. quatre fois par jour pendant 3 mois), les taux sanguins varient entre l'existence de traces et des taux mesurables allant de 1 à 4 mcg/cc (SEABURY, WAISBREN).

Dans les urines on retrouve, comme chez l'animal, entre 3 et 8 % de la quantité administrée.

La Néomycine est éliminée par les fécès et n'est donc ni absorbée, ni détruite au niveau du tube digestif : elle peut ainsi agir *in situ* sur les germes locaux : c'est ce qui justifie son emploi comme antibiotique intestinal.

*b*) Après son administration par voie intra-musculaire, la Néomycine diffuse par contre beaucoup dans l'organisme et est facilement mise en évidence dans le sang, le L.C.R. Elle ne s'accumule pas dans les tissus et, rapidement éliminée par le rein, on la retrouve dans les urines.

1° - *Dans le sang :* après administration intra-musculaire d'une dose unique, variable, les taux sanguins sont au maximum, une heure après l'injection et diminuent ensuite progressivement et lentement.

Nous verrons plus loin le résultat des dosages sanguins effectués par divers auteurs.

2° - *Dans les urines :* 50 % de la Néomycine administrée par voie intra-musculaire sont retrouvés dans l'urine (WAKSMANN - (25).

### 2° - Ses effets cliniques thérapeutiques.

Les cas de tuberculoses traitées par la Néomycine, que nous allons passer en revue, sont au nombre de 89, présentés dans le livre de WAKSMANN. Nous profiterons de l'étude des résultats obtenus pour citer au passage les chiffres de dosages sanguins vérifiés.

*a*) WAISBREN et SPINK (26) traitèrent 7 cas de tuberculose par 2 g. par jour, intra-musculaire, pendant 2 à 16 jours.

*Résultats :* 5 décès (dont 4 qui ne réagissaient ni à la Streptomycine, ni à l'I.N.H.).

*Dosages sanguins* variant entre 2,5 et 8,0 mcg/ml.

b) FELSENFELD et Coll. (27) : 20 cas de tuberculose de tous types (pulmonaire et extra-pulmonaire) par 5,3 mg par kg, par jour, donnée en intra-musculaire, en deux fois, pendant deux mois.

*Résultats :* La Néomycine est surtout efficace dans les tuberculoses extra-pulmonaires.

*Dosages :* Nous empruntons au livre de WAKSMANN le tableau ci-dessous :

| NÉO | NOMBRE DE MCG/CC ET NOMBRE D'HEURES | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| mg/kg | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 |
| 0.33 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.66 | 4.1 | 3.1 | 2.3 | 0 | 0 | 0 |
| 1.32 | 5.1 | 4.1 | 4.1 | 0.6 | 0 | 0 |
| 1.65 | 6.1 | 5.6 | 5.0 | 1.5 | 1 | 0 |
| 2.50 | 9.2 | 7.3 | 5.8 | 2.1 | 0.8 | 0 |
| 3.30 | 21.0 | 21.0 | 7.8 | 3.1 | 1.1 | 0.03 |

et à la 24e heure, quelle que soit la dose, pas de mise en évidence de Néomycine.

c) CARR et Coll. (28).

*Cadre :* 6 cas de tuberculose dont 5 dues à des B. K. streptomycino-résistants, traités quotidiennement par 0,5 à 2 g. de Néomycine en intra-musculaire pendant 4 à 7 semaines.

*Résultats :* Un seul cas, une broncho-pneumonie tuberculeuse, fut pratiquement guérie complètement en 28 jours, au cours desquels le patient reçut 42 g. de Néomycine. Par contre, deux autres cas de tuberculose pulmonaire aiguë ne montrèrent pas de régression, après utilisation de faibles doses de Néomycine, bien qu'améliorés cliniquement.

Deux autres cas ne furent améliorés que cliniquement. Le sixième, décédé, présentait à l'autopsie des lésions tuberculeuses aucunement influencées par l'antibiotique.

d) BOGEN (23) :

*Cadre :* 45 cas de tuberculose à localisations diverses, dues à des bacilles streptomycino-résistants, reçurent, selon les cas, une dose de Néomycine allant de 2 g. deux fois par semaine, à 3 g. par jour, en une ou plusieurs fois par jour.

*Résultats :* Plus de la moitié des malades furent améliorés cliniquement dans leurs signes subjectifs (toux, expectoration, sensation de mieux-être), autant que dans leurs signes objectifs (normalisation de la température, prise de poids), et l'auteur signale

que ces effets bénéfiques ne sont, ni aussi rapides ni aussi prononcés que ceux obtenus avec la Streptomycine.

Par ailleurs, peu de modifications radiologiques et la majorité des malades ainsi traités demeurèrent B. K. positifs.

*e*) SEABURY (29) a traité 4 cas de tuberculose pulmonaire par 1,50 g. par jour pendant 24 à 27 jours.

*f*) DUNCAN, CLANCY et WOLGAMOT, au Pennsylvania-Hospital :

*Cadre :* 7 cas de tuberculose, dont 4 de tuberculose rénale, une tuberculose pulmonaire bilatérale ulcérée (+ diabète + HTA), une miliaire et une tuberculose ganglionnaire. Ils reçurent 6,5 mg/kg/jours, soit 1,650 mg/kg toutes les six heures.

*Résultats :* 5 décès (3 par insuffisance rénale, 1 par accident vasculaire cérébral, 1 par l'évolution d'une miliaire). Le cas de tuberculose ganglionnaire ne fut pas guéri, puisque la ponction ganglionnaire fut bacillifère après culture. Le sixième était une tuberculose rénale qui nécessita par la suite une urétérostomie bilatérale.

*Dosages :* Dans le sang, le taux de 13 à 26 mcg/ml est atteint au bout de 24 à 72 heures. Dans les urines, on trouve 425 à 680 mcg/ml de Néomycine.

Enfin, d'autres auteurs signalent des effets bénéfiques de la Néomycine, lorsqu'elle est employée dans les tuberculoses extra-pulmonaires, mais aussi son insuccès dans son emploi pour les tuberculoses pulmonaires et méningées.

### 3° - Ses manifestations toxiques.

Elles portent essentiellement sur la huitième paire cranienne et le rein.

1° - Huitième paire cranienne :

La proportion de son atteinte semble, à première vue, importante :

— 5 cas sur les 7 de Waisbren et Spink : ces lésions du huit sont surtout auditives et dans 2 cas seulement touchent la fonction vestibulaire.

— Sur les 6 cas de Carr, 4 malades présentèrent une surdité partielle en cours de traitement et persistant après son arrêt. Chez ces malades, la probabilité d'un traitement streptomycinique antérieur (B. K. streptomycino-résistants) expliquerait, pour l'auteur, la fréquence et la gravité de ces accidents (28).

— Dans 2 cas (sur 4) de Seabury, on note une perte de l'audition.

— Enfin, sur les 7 cas de Duncan, Clancy et Wolgamot, un

seul présenta une surdité totale (il s'agissait d'une miliaire avec localisation méningée).

Waksmann signale que chez ses propres malades, les effets toxiques portèrent surtout sur l'audition : il ne note qu'un seul cas de troubles vestibulaires subjectifs, mais le test calorique resta normal (31).

Notons, en terminant, que le début de la surdité peut apparaître de 3 jours à 8 semaines après le commencement du traitement à la Néomycine.

2° - Le rein :

Les accidents rencontrés se traduisent par une augmentation de l'azotémie, une diminution de l'excrétion urinaire avec albuminurie et présence de cylindre granuleux.

*Fréquence :*

— dans tous les cas de Waisbren et Spink ;
— dans tous les cas de Carr ;
— dans 2 cas sur 4 de Seabury.

— Enfin, 2 des 3 tuberculoses rénales de Duncan et Coll. moururent d'insuffisance rénale progressive.

Waksmann note que sur 10 malades qui présentaient une hausse marquée de l'azotémie pendant le traitement, 3 avaient déjà, auparavant, une azotémie anormale.

Quelques commentaires s'imposent :

« Pour une même posologie, le taux maxima sérique de Néo-
« mycine, qui est de 19 mcg/ml pour les malades qui ne font pas
« d'accidents toxiques, varie entre 25 et 65 mcg/ml chez les mala-
« des présentant des troubles rénaux. (31) »

Chez les malades décédés et autopsiés après traitement à la Néomycine, en aucun cas on ne rencontra des lésions du tubule rénal du type rencontré lors des études de la toxicité chez l'animal et, en aucun cas, le décès ne fut imputable directement ou indirectement à la Néomycine, l'intervalle entre la fin du traitement par la Néomycine et la mort dépassant 9 mois (31).

3° - Cause de ces manifestations toxiques :

Elles sont incontestablement dues à une insuffisance d'élimination du produit comme le montre, d'une part l'association fréquente des deux types d'accidents ; d'autre part, les rapports entre les dosages sanguins et ces accidents toxiques.

Présentent, en effet, cette association toxique : 4 malades (sur 7) de Waisbren et Spink,
4 malades (sur 6) de Carr,
2 malades (sur 4) de Seabury.

Rapport de ces accidents avec les dosages :

— 2,5 à 8 mcg/ml pour Waisbren et Spink ;

— 13 à 26 mcg/ml dans les cas de Duncan et Coll.

— Les deux malades de Carr n'ayant pas présenté d'accident avaient les dosages les plus faibles.

— Seul Felsenfeld et Coll. trouvent des chiffres relativement élevés sans noter d'accident ; mais il s'agissait de malades jeunes et les doses administrées étaient faibles (5,3 mg. par kg.) et réparties en doses fractionnées.

## V. - CONCLUSIONS SUR L'ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE DE LA NEOMYCINE ET INTERET DE SES POSSIBILITES D'UTILISATION LOCALE

**1° - Employée par voie générale, comme elle l'a été par les auteurs que nous avons cités, nous pouvons résumer ces données en disant que :**

1. *au point de vue activité :* La sensibilité *in vitro* n'égale pas la sensibilité *in vivo*, et en clinique, un minimum de 1 à 2 g. par jour et donné par doses fractionnées est nécessaire. Cette activité est prouvée (malgré les nombreux échecs cités), spécialement semblerait-il, dans les tuberculoses à B. K. streptomycino-résistants. La Néomycine n'entraîne pas le développement de la résistance au même degré que la Streptomycine. Toutefois, il est évident que la Néomycine est loin d'être l'équivalent de la Streptomycine dans le traitement de la tuberculose : elle aurait, selon Bogen, après étude chez l'homme, une efficacité semblable au P.A.S. ou à la TB1.

Quelques auteurs concluent sur la possibilité de l'emploi de la Néomycine à des doses quotidiennes faibles, ou bien de l'emploi intermittent en concurrence ou alternée avec du P.A.S. et de la Streptomycine, pour reculer la période de résistance à ces antibiotiques.

2. *au point de vue toxicité :* les doses de 1 à 2 g. correspondant à 22 à 33 mg/kg/jour (taux efficace chez l'animal), fractionnées à raison d'une injection intra-musculaire toutes les 6 heures, donnent un taux sanguin trop élevé, situé dans les taux toxiques, et donnent des accidents. Les doses de 5 à 10 mg. par kilo et par jour donnent, elles, des taux non toxiques (cf. la série de malades de Felsenfeld), mais sont inefficaces sur les lésions pulmonaires.

**2° - Conclusion.**

Pour être efficace, la Néomycine s'avère toxique, le seul accident toxique, mais de taille, étant son pouvoir oto et néphrotoxique. Mais, en l'absence d'affections rénales préexistantes ou d'un traitement antérieur prolongé par la Streptomycine, le risque d'un tel effet fâcheux est moindre.

La Néomycine demeure cependant inutilisée en phtisiologie, du moins de façon courante, car son emploi dans des tuberculoses primaires semble un peu audacieux et ses risques de toxicité en interdisent l'emploi chez des tuberculeux invétérés déjà traités longuement.

Devant cette impossibilité d'utilisation de la Néomycine en phtisiologie par voie générale, on pouvait envisager diverses utilisations locales : dans des lésions cutanées ou sous-cutanées, ou par inhalation, pour la faire parvenir au niveau des alvéoles pulmonaires.

Mais de par les diverses contingences de cet antibiotique (possibilités d'absorption, toxicité, efficacité), ces espoirs étaient-ils justifiés ?

### 3° - Administration locale de la Néomycine.

a) Absorption - diffusion - toxicité :

La Néomycine, utilisée en applications locales, ne diffuse pas dans le sang, reste au contact de la lésion et donne ainsi des concentrations locales très importantes d'antibiotique.

Ceci a bien été mis en évidence par les travaux de Livingood et Coll. (32).

— Ils étudient le taux sanguin de Néomycine chez 16 malades qui ont reçu des applications locales (en pommade ou en solution aqueuse) sur de larges surfaces de derme mis à nu, et ceci pendant moins d'une semaine : dans deux cas seulement, ils parvinrent à trouver un taux sérique inférieur à 1 mcg/cc.

— Des compresses de Néomycine ont été appliquées sur des tissus à vif chez deux malades brûlés à presque 20 % de la surface, et au deuxième et troisième degré. Aucun effet toxique ne fut noté, ni aucun passage dans le sang.

Donc, aucun effet toxique, sauf si l'application est prolongée (au delà de 8 à 10 jours) chez un malade présentant un manque cutané étendu et par une solution aqueuse d'antibiotique.

b) Problème de l'intolérance cutanée ou muqueuse de la Néomycine (33) :

— Une solution aqueuse de sulfate de Néomycine à la concentration de 50 % ne donne aucune réaction sur une peau normale, lorsque la solution est appliquée sous forme de patch-test fermé.

— Les études faites à la Texas-School-Medecine-University, sur des tissus embryonnaires, montrent que la Néomycine n'est jamais toxique, mais peut être irritante sur les épithéliums et les muqueuses.

c) Problème de l'efficacité antituberculeuse en administration locale :

Bogen et Coll. (23) rapportent le cas d'un malade présentant une caverne tuberculeuse pulmonaire drainée extérieurement, chez qui l'injection simple intra-cavitaire de 1 g. de Néomycine, répétée à deux reprises dans une semaine, entraîna la régression et la fermeture de cette cavité.

Rappelons aussi les observations de Debré (34) où deux méningites tuberculeuses furent guéries définitivement et indiscutablement par la Néomycine (il s'agissait de cas n'ayant pas assez réagi à la Streptomycine).

d) Conclusions :

— L'activité locale semblait prouvée.

— Les accidents, se bornant à des signes d'intolérance cutanéo-muqueuse sans aucun risque toxique, laissaient les possibilités de l'utilisation locale de la Néomycine au libre usage de ceux qui voulaient l'essayer.

DEUXIEME PARTIE

# Utilisation de la Néomycine en aérosols

# PREMIER CHAPITRE

## GENERALITES SUR L'AEROSOLTHERAPIE EN TUBERCULOSE PULMONAIRE

### A. - Historique et but de l'Aérosolthérapie.

Depuis l'apparition des antibiotiques, les phtisiologues se sont toujours préoccupés d'obtenir le maximum d'apport de ces antibiotiques au niveau des lésions parenchymateuses. Avec les perfusions veineuses, on disposait du moyen d'aborder le parenchyme pulmonaire par le versant sanguin (puisque le sang veineux à très forte concentration d'antibiotique y arrivait directement). Pour atteindre les lésions par leur versant broncho-alvéolaire, on disposait des instillations dirigées et de l'aérosolthérapie.

— Les instillations tentées avec de la Streptomycine et du P.A.S. n'obtinrent aucun résultat.

— Les premiers aérosols pratiqués avec les mêmes antibiotiques et avec de l'I.N.H. furent, de la même façon, un échec (35).

Quelques publications étrangères rapportaient, en 1951, quelques succès cependant, ces auteurs associant à la Streptomycine un facteur de diffusion, l'Hyaluronidase.

Dumon et Warnery (38), en 1952-53, utilisent les aérosols de Steptomycine, P.A.S. et Hyaluronidase, obtenant 83 % de résultats favorables. Pour ces auteurs, l'Hyaluronidase semblait indispensable « sans elle, les aérosols n'ont pas d'action, avec elle, ils fournissent des résultats étonnants ».

En mai 1953, le premier Congrès médical sur les aérosols se tient à Bonn et met au point quelques connaissances actuelles sur la destinée des aérosols dans les voies respiratoires : les dimensions des particules et le problème du passage transalvéolaire de diverses substances. La même année, Paraf (39-40) ayant repris l'étude de l'aérosolthérapie, donne quelques « règles » pour la conduite d'une aérosolthérapie efficace :

1°) Nécessité pour accéder au parenchyme pulmonaire de micelles de 0,5 à 2 μ ;

2°) Nécessité pour le micelle d'avoir une charge négative ;

3°) Les malades doivent respirer régulièrement, lentement et profondément ;

et il complète par quelques notions indispensables à connaître, sur la destinée de l'aérosol :

— Les aérosols se résorbent en partie en leur point de captation et pénètrent dans la circulation générale, mais le taux de pénétration transvéolaire est toujours faible et le passage sanguin est tardif.

— Le contact médicamenteux alvéolaire et bronchique d'un aérosol de P.A.S. avec Hyaluronidase est de 8 heures au minimum, avec obtention d'une forte concentration dans les tissus locaux.

— L'aérosolisation est toujours bien tolérée pendant la demi-heure de la séance.

— Après l'avoir un moment nié, PARAF insiste à son tour sur la nécessité d'associer l'Hyaluronidase.

### B. - Technique de l'Aérosolthérapie.

« L'appareillage utilisé comporte de nombreux types d'instru« ments qui, tous, ont paru également valables ». L'appareil le plus employé est la pipette en pyrex dite « à aérosols », bien connue et bien répandue actuellement, et dont le malade tient l'extrémité supérieure à la bouche. Le gaz véhiculé est le plus souvent l'air comprimé, et plus rarement l'oxygène, surtout réservé aux cas gravissimes, avec dyspnée.

Pour vérifier que les particules que nous obtenons ainsi sont de taille voulue pour parvenir au niveau du parenchyme pulmonaire, nous nébulisons une solution de mercurochrome à 2 %. Elle ne doit pas tacher une feuille de papier à la sortie de l'appareil, mais doit être encore visible à l'extrémité d'un tuyau de caoutchouc d'un mètre de longueur (41).

### C. - Mécanisme d'action des aérosols.

Les deux conditions, — l'une mécanique (nécessité d'obtenir des corpuscules de 0,5 à 2 μ), l'autre chimique, la présence indispensable d'Hyaluronidase, facteur de diffusion, — étant remplies, le problème capital de l'aérosolthérapie est celui de son mode d'action : absorption locale importante (autrement dit « perfusion indirecte » par absorption alvéolaire) ou bien action antibiotique *in situ*.

La question de l'aérosol perfusion doit, semble-t-il, recevoir rapidement une réponse négative.

Au cours de dosages effectués dans le service du Docteur DUMON (38, 42, 43, 44), on compare les taux sanguins obtenus, d'une part avec des aérosols subcontinus d'I.N.H. (*) (à raison de 12 heures par jour) ; d'autre part, lorsque ce médicament est administré *per os* :

---

(*) Aérosols subcontinus ou continus, faits non plus avec la pipette d'aérosols, mais avec un masque, ou mieux, une cloche en matière plastique.

*N. B.* — Seule l'I.N.H. peut être utilisée ainsi, d'où l'expression parfois utilisée de « cloche I.N.H. »

« Les chiffres les plus élevés (1,6 mcg/cc) constatés avec des aérosols subcontinus (dose maxima nébulisée par jour : 4 à 5 g.) n'excèdent jamais le 1/6e des chiffres obtenus (5 à 6 mcg/cc) par les prises orales de 5 mg/kg (dose maxima absorbée : 0,35 g.) »

Comme l'a par ailleurs montré Paraf, le parenchyme pulmonaire stocke l'antibiotique et le laisse passer progressivement et en très petite quantité dans le sang.

« C'est donc bien par cette concentration des antibiotiques au « niveau des lésions qu'agissent les aérosols. » (Dumon).

## DEUXIEME CHAPITRE

# NOTRE METHODE D'UTILISATION DES AEROSOLS DE NEOMYCINE

### A. - Technique d'administration.

1° - *Constituants de l'aérosol :*

Nous avons utilisé deux types d'aérosol de Néomycine :

— ceux avec Hyaluronidase (cas les plus fréquents), en utilisant indifféremment les diverses Hyaluronidases du commerce ;
— ceux avec adjonction d'Hydrocortisone qui ont une indication bien spéciale et que nous reverrons dans un chapitre à part.

Chaque aérosol comprend donc :

— un flacon de Néomycine DIAMANT de 0,33 de Néomycine-base, soit 0,500 de sulfate de Néomycine ;
— une ampoule d'Hyaluronidase ;
— le tout dilué dans 4 à 5 cc. de sérum physiologique.

2° - *Durée :* une demi-heure.

3° - *Nombre d'aérosols :*

— soit deux par jour : un le matin et un le soir,
— soit trois par jour : matin, midi et soir ;
— soit quatre par jour : c'est le schéma-type le plus souvent employé :
  — un aérosol dès le réveil ;
  — un dans la matinée ;
  — un au moment de la cure, entre 12 et 15 heures ;
  — un après le repas du soir.

### B. - Cadre de notre travail.

220 malades ont été traités ainsi par des aérosols de Néomycine. Cette étude a porté sur trois ans et demi.

### C. - Modalités d'utilisation.

L'aérosolthérapie avec la Néomycine peut être utilisée pure, en dehors de toute autre antibiothérapie antituberculeuse et comme seul traitement, hormis le repos.

Elle peut être utilisée concurremment à d'autres thérapeutiques :

a) *Locales par aérosols :* association revêtant plusieurs possibilités :

1) La Néomycine est utilisée pure dans un ou deux aérosols, les autres étant de différentes substances :

— Strepto + I.N.H.
— I.N.H. pure,
— très exceptionnellement, Viocine (3 cas).

2) La Néomycine est utilisée mélangée à l'intérieur d'un même aérosol à un ou plusieurs antibiotiques :

— Néomycine + I.N.H. 150 mg.
— Néomycine + Strepto 1 g. + I.N.H. 150 mg.
— Néomycine + PAS stabilisé 1 g.

b) *Générales :* avec toute latitude pour les variations de cette dernière, allant de :

— la perfusion triple : P.A.S. 15 g. + I.N.H. 150 mg. + Strepto 1 g.
— aux 5 comprimés d'I.N.H. quotidiens ;
— et à la Streptomycine intra-musculaire, 1 à 2 g. quotidiens.

## TROISIEME CHAPITRE

### INNOCUITE DE LA METHODE

1° Nous avons vu, dans la première partie « Néomycine antituberculeux efficace », que les expérimentations de la Néomycine dans la tuberculose expérimentale de l'animal et que les essais cliniques avaient montré que lorsqu'on atteint le seuil d'activité antituberculeuse, la Néomycine devient toxique pour les reins et pour l'appareil cochléo-vestibulaire. Etant donné les recherches précédentes de PARAF sur le passage sanguin du P.A.S. et de DUMON sur le passage de l'I.N.H. qui montraient une quasi-absence de passage, on pouvait espérer que la Néomycine, elle aussi, demeurerait *in situ,* ce qui lui ôterait ses propriétés toxiques.

2° MONNIER, QUERCY et RIBET (4) ont effectué des dosages sanguins après aérosols et ont dosé le taux de l'antibiotique dans les urines. Résumons ici leurs travaux et leurs conclusions :

Les auteurs ont pratiqué sur 18 malades deux aérosols quotidiens de 0,33. puis 0,66 durant 6 semaines à 3 mois, puis ils ont vérifié les taux sanguins et les concentrations urinaires après aérosolthérapie subcontinue (8 à 10 aérosols par jour).

Voici les chiffres obtenus :

— *après aérosol unique :*

taux sanguin 15 minutes après la fin de l'aérosol : variant entre 1/100 mcg et 0,4 à 1,6 mcg/cc ;
concentration urinaire dans la première miction variant en moyenne entre 0,5 et 75 mcg/cc (1 cas : 400 mcg/cc).

— *après aérosolthérapie subcontinue :*

taux sanguin 15 minutes après l'un ou l'autre des aérosols : variant entre 0,024 et 0,012 mcg/cc ;
concentrations urinaires : variant entre 0,5 et 300 mcg.

Les auteurs concluent : « Il est donc vraisemblable qu'une certaine fraction de la dose d'antibiotique administrée en aérosols est absorbée par les capillaires pulmonaires et passe dans la circulation générale, puisqu'elle se retrouve dans les urines à des concentrations appréciables » ; et ils terminent ainsi : « Cependant, les concentrations sériques sont toujours beaucoup trop faibles pour que l'on puisse redouter des accidents toxiques ; d'ailleurs, chez aucun des sujets ayant fait l'objet de cette étude, nous n'avons noté de troubles subjectifs ou objectifs d'intolérance ou d'intoxication : il n'a notamment pas été observé au microscope

de modifications pathologiques du culot de centrifugation des urines émises le lendemain des aérosols.

Nous sommes, en effet, loin dans ce cas des doses toxiques (cf. pp. 28 à 32).

3°) Notre expérience clinique de 220 cas nous a montré que la toxicité de la Néomycine en aérosols était nulle ; nous n'avons observé aucun accident rénal, auditif ou sanguin. « Les différents dosages de l'urée sanguine, les recherches de l'albuminurie et l'examen du culot urinaire n'ont rien montré d'anormal. Mieux même, nous avons, grâce à la Néomycine, pu retenir pendant plus d'un an, l'évolution d'une tuberculose chronique chez une malade présentant une albuminurie massive par amylose, sans observer la moindre aggravation rénale. » (Dumon et Coll. (45, 46, 47).

Les seuls accidents pouvant être notés se résument en une dizaine de cas où est apparue la « langue noire » des antibiotiques, moniliase ayant cédé aux lavages de bouche au bicarbonate de soude ou à la mycostatine.

4° Par contre, nous avons rencontré quelques difficultés du côté intolérance cutanée et muqueuse.

Nous avons ainsi noté la sensation de sécheresse buccale quelquefois associée à une irritation pharyngée, mais ceci ne nous a jamais imposé l'arrêt du traitement.

Par contre, nous avons remarqué des signes d'irritation cutanée au niveau de la peau des joues, chez des malades faisant leur aérosol, non à la bouche, mais à quelques centimètres.

Mais dans la plupart des cas, ces irritations nous ont semblé liées à la présence d'Hyaluronidase du commerce, les tests cutanés (cuti-réaction) aux diverses Hyaluronidases s'avérant souvent positifs. Il suffit alors d'employer une Hyaluronidase pour laquelle le test est négatif et les ennuis disparaissent.

Nous apprenons, au moment de mettre sous presse, que les auteurs américains S. Phillips, Ch.-P. Stevick, J.-C. Larkin et G.-E. Horton de Memphis, Tenessee (48) avaient essayé l'emploi de la Néomycine en aérosols suivant les données formulées par G. Dumon et Coll. (49). Ces auteurs ont utilisé la Néomycine avec ou sans Hyaluronidase, chez 14 malades invétérés, chez qui toutes les thérapeutiques antérieures classiques avaient échoué. Ce traitement fut pratiqué pendant une durée variable, allant de quelques jours à quatre mois. Ces auteurs concluent sur les remarques suivantes :

1) Ce traitement fut d'une inefficacité évidente dans tous les cas traités ;

2) Les malades montrèrent des signes très importants d'intolérance : toux opiniâtre, dyspnée incipiens, maux de tête et manque d'appétit, le tout justifiant le terme de « much undue discomfort ».

Si le manque d'efficacité s'explique par le terrain sur lequel ce traitement a été appliqué, l'importance des manifestations d'intolérance nous a surpris, les aérosols étant très bien supportés par nos malades, même par les « invétérés » et ce mode de traitement nous ayant paru plus commode et plus facilement admis par les malades.

Il nous semble cependant, en ce qui concerne ces 14 observations américaines, que nous pouvons relever deux causes possibles de l'intolérance :

1) Le fait que, dans de nombreux cas, l'aérosol fut pratiqué grâce à un appareil à respiration forcée sous pression positive ;

2) Le fait que les incidents ont été moins nombreux chez les sept malades qui ont reçu la Néomycine seule laisse à penser que ces incidents soient, en grande partie, imputables à la présence d'Hyaluronidase, comme nous l'avons d'ailleurs remarqué dans nos propres observations.

En résumé, cette méthode s'avère, du moins en ce qui concerne nos cas, d'une inocuité absolue, prouvée par les dosages chimiques aussi bien que par la clinique.

Restait à vérifier son efficacité : ce sera l'objet du chapitre suivant.

# QUATRIEME CHAPITRE

## EFFICACITE DE LA METHODE

### I. - Critères de classement.

a) Classement des malades :

Le nombre élevé des malades à qui nous avons appliqué ce traitement (plus de 200) nous a obligé à une division en groupes caractérisés essentiellement par leurs tendances évolutives.

Deux mots sur l'historique de l'aérosolthérapie dans le service du Docteur Dumon, à l'Hôpital Sainte-Marguerite, expliqueront, en effet, la nécessité de ce démembrement.

« Au début de son utilisation (décembre 1954), la Néomycine fut employée chez des malades dont les lésions très anciennes, voire invétérées, de toutes façons des lésions étendues, avaient résisté à tous les traitements antibiotiques antérieurs. Quelques heureux résultats de ce relais thérapeutique nous ont incité à l'utiliser dans des cas où une amélioration avait été déjà obtenue par les antibiotiques classiques, mais où le résultat restait insuffisant, où l'évolution des lésions ne se faisait plus vers l'amélioration constante, malgré un traitement précédemment actif.

Ces derniers temps, enfin, nous nous sommes crus autorisés à tenter d'employer la Néomycine en aérosols, comme traitement d'attaque exclusif chez des malades présentant des lésions fraîches et relativement peu étendues. » (45)

Ainsi, avec le Docteur Dumon, nous distinguerons quatre groupes bien différents :

*Groupe I :* Néomycine employée, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, comme traitement d'attaque sur des lésions fraîches. Notons que dans ce groupe, nous comprenons aussi les récidives sur des tuberculoses anciennes (plus de 3 à 4 ans) traitées dès la rechute par de la Néomycine pure.

*Groupe II :* Néomycine employée comme relais thérapeutique sur des lésions relativement peu anciennes, dont l'évolution totale compte moins de deux ans, ou utilisée comme traitement d'attaque avec association d'autres antibiotiques.

*Groupe III :* Néomycine employée comme relais sur des lésions dont l'évolution se poursuit depuis plus de deux ans malgré les antibiotiques classiques, ceci s'expliquant :

— soit par une extrême étendue des lésions nécessitant une durée très longue de prise en traitement ;

— soit chez des malades « mauvais terrain » qu'il s'agisse d'indisciplinés relatifs : éthyliques paroxystiques, bed-rest incompris (français musulmans), qu'il s'agisse de malades faisant bien leur traitement, mais spontanément résistants à toute thérapeutique.

Disons donc qu'il s'agit de tuberculeux dits « invétérés » et nous aurons résumé les différentes éventualités à l'intérieur de ce groupe.

*Groupe IV :* Tuberculeux gravissimes chez qui la Néomycine est utilisée :

— soit à titre de relais après un traitement antibiotique massif ;

— soit à titre d'association avec un traitement antibiotique important.

Nous verrons plus loin la répartition de nos 200 cas à l'intérieur de ces groupes.

b) Classement des résultats :

Nous avons utilisé, pour déterminer ces critères, des arguments uniquement objectifs. Nous ne nous intéresserons pas à la modification qualitative de la toux, ni aux modifications qualitatives et quantitatives de l'expectoration.

A - *Cliniques :* comprenant l'évolution du poids, de la température et de la vitesse de sédimentation (mais nous n'y attacherons une valeur qu'en fonction des autres critères) ;

B - *Bactériologiques :* seule compte la persistance ou la disparition des B.K. Celle-ci, dans la plupart de nos cas, a été seulement admise :

— Lorsque la recherche est pratiquée sur crachats après homogénéisation et non seulement à l'examen direct ;

— Lorsque le tubage est négatif ;

— Lorsqu'on a pratiqué des épreuves d'irritation bronchique : bronchographie au lipiodol ou propylix, bronchoscopie.

Mais tout le monde connaît la variabilité de la présence de B.K. chez un même malade, quand son état pulmonaire est particulièrement grave, et c'est le cas pour nos malades des groupes III invétérés et IV gravissimes. Aussi, ce critère est-il, dans un certain nombre de cas, sujet à caution.

C - *Radiologique :* C'est donc notre critère majeur. A part quelques cas exceptionnels où la tomographie n'a pas pu être pratiquée à un des moments de son évolution (malade trop grave au début du traitement, intransportable, ou bien s'échappant avant un dernier contrôle), toutes les affirmations radiographiques n'ont été portées que sur tomographies : coupes faites tous les centimètres de 5 à 14 cm. du plan dorsal, et souvent coupes de profil, de 0 à 8 ou 10 cm. du plan médian.

Ces trois critères nous ont permis de disposer nos cas en deux séries :

— les échecs ;
— les résultats favorables.

1. - Les échecs :

Nous considèrerons qu'il y a un échec chaque fois que l'image radiologique du début de traitement s'est aggravée ou est restée inchangée. Les cas d'aggravation vraie sont très rares. La plupart de nos échecs sont dus à une absence de toute modification radiologique, les lésions ne s'aggravant pas mais ne s'améliorant pas non plus.

Signalons que nous comptons aussi dans nos échecs les cas où, après une bonne amélioration par la Néomycine, l'image pulmonaire devient stationnaire ou s'aggrave. Ce sont ces cas où le traitement « plafonne », phénomène constatable au cours de n'importe lequel des traitements antibiotiques.

2. - Les résultats favorables :

Trois degrés d'efficacité :

a) *Résultats excellents,* + + + sur les tableaux : nettoyage radiologique complet avec le corollaire clinique, biologique et bactériologique.

b) *Résultats bons,* + + sur les tableaux : nettoyage radiologique très net, avec fermeture progressive des cavités.

c) *Résultats assez bons,* + sur les tableaux. L'amélioration radiologique appréciable est nécessaire pour classer un cas dans cette catégorie. La seule amélioration clinique ne suffit pas. Signalons qu'inversement, des cas classés + peuvent garder une V.S. accélérée et la positivité des B.K. dans l'expectoration.

c) Critères de valabilité des résultats :

Le minimum nécessaire pour juger de l'efficacité ou non d'une thérapeutique est de l'ordre de 3 semaines. Ce qui explique que chez quelques malades le traitement fut appliqué mais le temps trop court de traitement a empêché toute interprétation.

**2. - Vue d'ensemble et exposé des faits.**

Notre expérience de l'aérosolthérapie par la Néomycine porte sur 220 malades, pendant une durée de 40 mois, de Décembre 1954 à Avril 1958. Ces cas comprennent les 124 cas présentés par le Docteur Dumon en Juin 1957 à la Société de Tuberculose (45) et 75 cas traités depuis cette date.

En effet, sur ces 220 malades, nous devons en éliminer 21 du cadre de nos groupes :

— *20 malades* parce que la durée du traitement fut insuffisante (moins de trois semaines) :

14 malades étant sortis de leur propre gré,

— 6 malades n'ayant pas reçu à ce jour le traitement pendant un temps suffisant.

— *1 malade* concernant un cas trop différent des autres : (CAM... 4062), malade traité par de la Néomycine pendant de nombreux mois (plus de 16 mois), mais à des doses très faibles, associée à d'autres antibiotiques.

Nous ne pouvons les classer dans nos tableaux.

Il nous reste 199 cas à répartir sous forme de tableau.

**Tableau global**

**— 199 cas —**

| Groupe | I | II | III | IV | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Echecs | 4 | 14 | 56 | 11 | 85 |
| Favorables | 11 | 54 | 37 | 12 | 114 |
| + + + | 5 | 16 | 6 | 1 | 28 |
| + + | 2 | 22 | 13 | 1 | 38 |
| + | 4 | 16 | 18 | 10 | 48 |
| Total .. | 15 | 68 | 93 | 23 | 199 |

**A. - Vue globale.**

Sur les 199 cas, nous avons obtenu :

— 114 résultats favorables, soit 57,2 % ;

— 85 échecs, soit 42,8 % (dont 14 aggravations vraies).

Sur les 114 résultats favorables, nous avons :

— *28 résultats* + + +, soit 14 % par rapport au total des cas ou 24 % par rapport aux résultats favorables,

— *38 résultats* + +, soit 19 % par rapport au total des cas ou 33 % par rapport aux résultats favorables,

— *48 résultats* +, soit 24 % par rapport au total des cas ou 43 % par rapport aux résultats favorables.

Nous allons maintenant voir la répartition des résultats au sein de chaque groupe et nous prendrons, pour chacun d'eux, un ou plusieurs types de description, clichés radiologiques à l'appui.

**B. - Répartition de ces résultats selon les critères de classement des malades en quatre groupes.**

Nous envisagerons la répartition, à l'intérieur de chacun des quatre groupes ci-dessus déterminés (voir critères), de chaque résultat, échec ou succès, et des différents degrés de ce succès.

1°) Résultats du groupe I :

Bien que ce groupe de malades ait représenté l'essai thérapeutique le dernier mis en œuvre, nous le plaçons le premier et comme en exergue, car il prouve à l'évidence l'action du mélange Néomycine-Hyaluronidase par voie d'aérosols sur la tuberculose pulmonaire.

Nous le répétons, chez ces malades les aérosols de Néomycine-Hyaluronidase ont été le seul traitement médicamenteux utilisé — à l'exclusion de toute association thérapeutique quelle qu'elle soit, (collapsothérapie, autres antibiotiques) et à l'exclusion de tout traitement antérieur antituberculeux : ce sont donc des tuberculoses récentes pour lesquelles le premier traitement est cette aérosolthérapie.

C'est d'ailleurs ce qui explique la faible proportion de ces malades (15 sur 199) par rapport au reste du contingent (un peu moins de 8 %).

En effet, pour utiliser ce médicament à titre de première thérapeutique active sur une tuberculose évolutive, il est nécessaire que le malade se soumette le plus étroitement possible aux contingences du traitement, c'est dire l'importance de la collaboration du malade ; problème d'une coopération active par une respiration profonde, en inspirant l'aérosol ; problème d'un repos associé et strict par ailleurs.

Nos résultats sont les suivants :

— *Sur les 15 cas :*

4 échecs

11 résultats favorables dont 5 + + +
2 + +
4 +

— Sur ces 15 cas, 13 sont des traitements terminés et 4 cas + + + sont guéris depuis au moins 9 mois et pour l'un d'entre eux nous possédons un recul d'un an et demi.

1) *Etude des cas* + (4 cas).

Ces résultats ont été obtenus chez des malades d'un âge variant entre 22 et 69 ans, après 1 à 3 mois de traitement. Trois malades ont interrompu d'eux-mêmes leur traitement en quittant l'hôpital. Un cas est toujours en cours de traitement (résultat obtenu après 1 mois seulement de traitement).

2) *Etude des cas* + + (2 cas).

Le premier est un jeune Nord-Africain de 21 ans :

OBSERVATION N° 3.595. — M. FEL...

Entré en Décembre 1956 pour une caverne rétro-claviculaire droite avec présence de B.K. dans l'expectoration, mais ne présentant pas de signes inflammatoires graves puisque sa température était normale et sa vitesse de sédimentation à 3/8, bien qu'il s'agisse d'une tuberculose d'apparition récente. Un cliché radiographique datant de quelques mois n'avait rien montré d'anormal.

Ce malade était une indication de choix pour utiliser la Néomycine comme premier et unique traitement : sa bacillose paraissait peu évolutive et on avait affaire à un sujet intelligent et particulièrement compréhensif. Le traitement conduit consista en quatre aérosols quotidiens de Néomycine pure, à l'exclusion de toute autre thérapeutique. Ce traitement fut poursuivi pendant exactement 106 jours. Au bout de ce temps (5 Avril 1957), le bilan est le suivant :

*Bactériologiquement :* Persistance des B.K. dans les crachats.

*Cliniquement :* Prise de poids de 5 kgs environ, température restant normale (notons qu'au bout de presque deux mois de ce traitement, ce malade avait déjà grossi de 4 kgs).

*Biologiquement :* Vitesse de sédimentation à 8/14.

*Radiologiquement :* En ce qui concerne nos critères, c'est du point de vue radiologique que nous avons, chez ce malade, la plus belle amélioration puisque les dimensions de sa cavité avaient diminué de moitié.

Malgré ce bon résultat radiologique et à cause de la persistance des B.K. on compléta le traitement par des séries de perfusions triples (P.A.S., I.N.H. et Streptomycine).

Le second cas :

OBSERVATION N° 3.294. — M. CAR... 38 ans.

Ce cas concerne une rechute d'une tuberculose ayant débuté en 1943, et ayant subi une thoracotomie en 1948. Il fut traité d'emblée par la Néomycine pure pendant 4 mois 1/2. Mais il a quitté l'hôpital, se jugeant en assez bon état pour le faire. Le résultat obtenu (réduction de l'infiltrat péri-cavitaire avec persistance d'une caverne bulleuse, mais B.K. négatifs) étant noté + +.

3) Nous insisterons sur l'étude des cas + + +. Ils représentent le tiers des cas traités dans le groupe I : (5 sur 15).

Un seul reste en traitement après 13 mois de traitement (M^me^ RO... N° 3654).

Nous donnerons un exemple (déjà présenté par le Docteur Dumon (45).

L'OBSERVATION N° 3.295. — COL... Jean, 19 ans.

Entré dans le service le 31 Mai 1956. Une semaine auparavant, une radiographie pratiquée à l'occasion d'une chûte de l'état général avec fièvre

vespérale à 38°2 - 38°3, avec sueurs nocturnes et petite toux, avait montré une caverne sous-claviculaire droite de 3 cm. de diamètre, noyée dans une zone d'infiltration relativement peu étendue.

Le jour de l'entrée, l'état général est médiocre : poids à 53 kg. 500, pour une taille de 1 m. 70. La température est sensiblement normale. La radiographie d'entrée montre l'extension des lésions à l'ensemble du lobe supérieur droit (fig. 1).

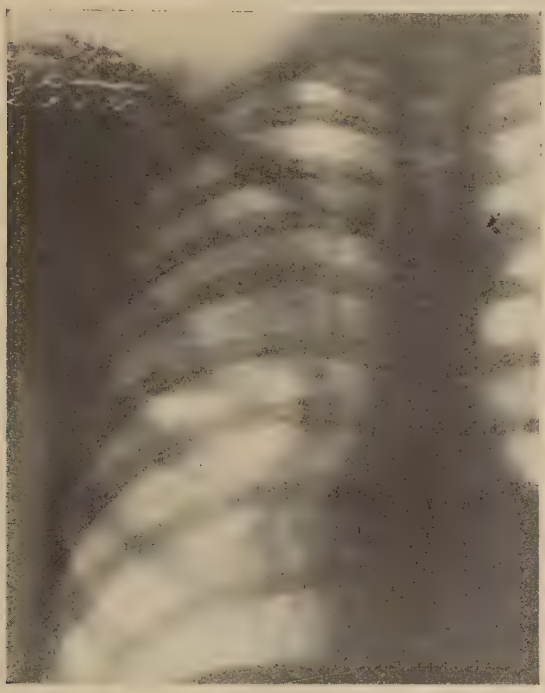

Fig. n° 1 : M. COL... — N° 3.295
*Radiographie pulmonaire d'entrée* (31 Mai 1956)

L'examen des crachats, pratiqué avant l'entrée, avait montré la présence de bacilles de Koch dans l'expectoration.

*Le traitement instauré a consisté en quatre séances d'aérosols :* 33 cg. de Néomycine-base (soit 50 cg. de sulfate de Néomycine) dissous dans 2 cm3 de sérum physiologique et associée à 12,5 unités d'Hyaluronidase.

Au bout de quinze jours, les lésions ont déjà considérablement diminué, la cavité ayant une surface, sur film standard, d'environ 1 cm. de diamètre (fig. 2).

Le traitement est poursuivi jusqu'à la sortie du malade (le 9 Novembre 1956). A ce moment-là, le nettoyage radiologique est pratiquement complet. L'état général est excellent, avec une augmentation de poids de 9 kgs par rapport à l'entrée (fig. 3). Notons que chez ce malade on a essayé de voir si l'adjonction de delta-cortisone permettait d'accélérer l'amélioration ; le malade a donc reçu, en plus de son antibiotique, 15 mg. quotidiens de delta-cortisone pendant 2 mois, à partir du 21 Juin 1956. L'amélioration

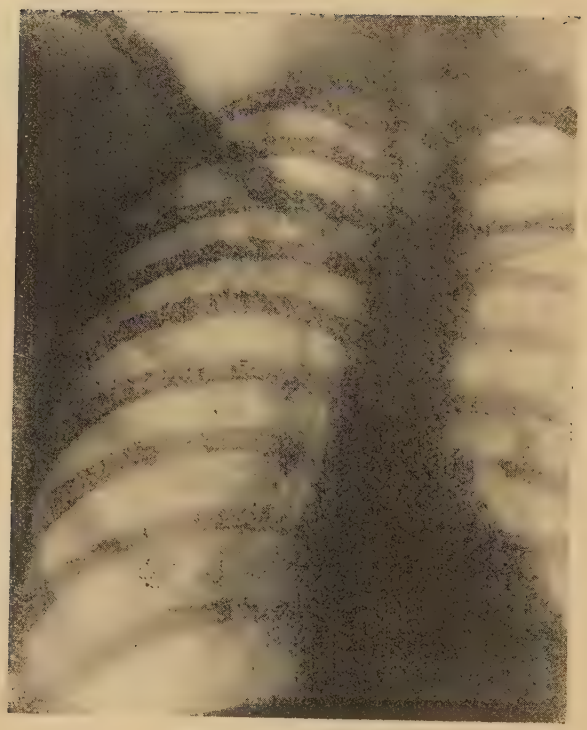

FIG. n° 2 : M. COL... — N° 3.29
*Radiographie pulmonaire*
15 Juin 1956

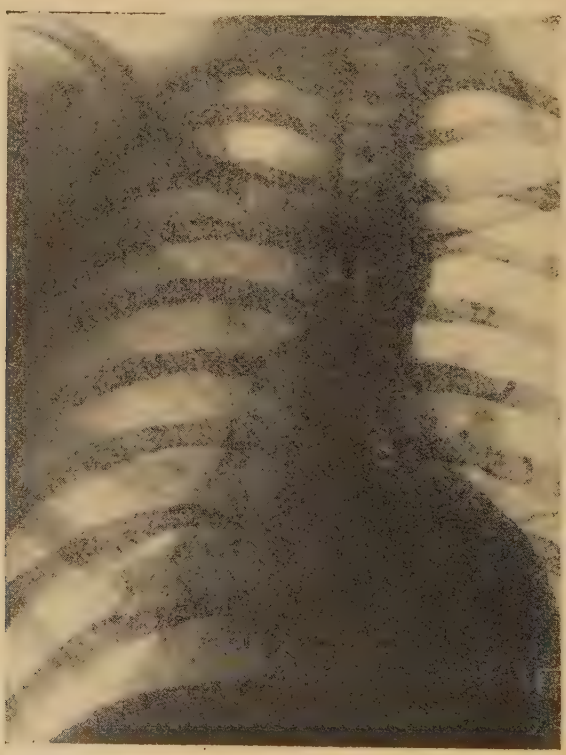

FIG. n° 3 : M. COL... - N° 3.295
*Radiographie pulmonaire*
*Novembre* 1956

qui avait été déjà remarquable au 19 Juin a continué de la même façon par la suite. Quant aux examens bactériologiques, ils étaient négatifs, même à la culture, depuis le 1er Juin, et n'ont subi aucune modification.

Ce malade a été suivi depuis par des radiographies systématiques. Revu dans le courant du mois de Mars 1958, son image thoracique est strictement normale ; il a repris son travail depuis plus de six mois et se porte parfaitement. Nous possédons maintenant un an et demi de recul sur l'efficacité de son traitement.

Nous apprenons malheureusement, au moment de mettre sous presse (Juillet 1958) qu'il vient de rechuter *in situ*.

Autre exemple :

OBSERVATION N° 3.098. — M. BOU...

Sujet algérien de 40 ans, qui présentait, au départ, un infiltrat ulcéré lobaire supérieur droit avec présence de B.K. dans l'expectoration. Au bout de 10 mois d'aérosols de Néomycine pure, comme tout traitement, l'état général bien amélioré, la disparition des B.K., la persistance de simples bronchectasies résiduelles sur les clichés radiologiques, nous permettaient de le classer +++. La prolongation de ce traitement pendant encore 6 mois 1/2 confirme ce résultat et le malade put s'en aller, guéri, passer sa convalescence en Algérie.

2°) Résultats du groupe II :

Ce groupe représente 1/3 du total des malades utilisables. Ces 68 cas concernent des malades chez qui la Néomycine en aérosols est :

— soit employée seule et alors à titre de « relais » après un traitement classique général, intramusculaire ou intraveineux plus ou moins long .

— soit utilisée dès le début ou en cours de traitement, en association avec un ou deux des antibiotiques classiques (I.N.H. ou Streptomycine), en aérosols le plus souvent, exceptionnellement associé à de la Streptomycine et I.N.H. par voie intramusculaire, ou au P.A.S. - I.N.H. et Streptomycine par voie intraveineuse.

La proportion des résultats favorables est ici des plus encourageantes : 14 échecs seulement pour 54 résultats favorables, soit 4/5e des cas répartis ainsi :

— 16 résultats +++
— 22 résultats ++
— 16 résultats +

1) - *Etude des échecs* (14 cas) :

Deux en cours d'amélioration générale et locale par le traitement se sont aggravés dès qu'ils se sont fait faire, à notre insu, du vaccin de Friedmann.

Quatre autres sont des échecs de toutes les thérapeutiques

essayées chez eux par divers médecins, depuis 2 ans. Le résultat est identique, que la Néomycine soit employée seule ou en association.

Le 7e cas est un malade éthylique d'une cinquantaine d'années, chez qui une amélioration radiologique était apparue au bout de 4 mois, mais que son éthylisme et son indiscipline aggravèrent alors qu'il était à son 7e mois de traitement. Le changement de salle d'hospitalisation et un traitement par la Cyclosérine en aérosols amenèrent une reprise de l'amélioration (Obs. N° 3268 - M. FA... C...).

Deux autres cas concernent des malades que la Néomycine pure en aérosols avait bien améliorés (résultat + +) au bout de 5 mois chez l'un et de 4 mois chez l'autre, mais que la prolongation du traitement amena au « plafonnement » : c'est-à-dire à l'arrêt de l'amélioration de l'image pulmonaire, de l'action antibiotique au 15e mois de traitement chez le premier (Obs. N° 3011 - M. CAM...) et dès le 5 mois chez l'autre (Obs. N° 2151 - M. FIN...).

Trois cas d'échecs concernent des aggravations vraies au bout de très peu de temps (un mois chez un malade, chez qui, cependant, on avait associé le traitement général, un mois et trois mois et demi dans les deux autres cas traités par de la Néomycine pure.

Enfin, les deux derniers concernent des malades actuellement en traitement, chez qui, au bout d'un mois pour l'un et un mois et demi pour l'autre, addisonien par surcroît, la Néomycine pure n'a pas donné encore de résultat notable.

2) - *Etude des résultats favorables :*

Ils sont au nombre de 54, presque les 4/5e des cas du groupe II. Ils se répartissent ainsi :

— 16 résultats + + +
— 22 résultats + +
— 16 résultats +

a) *Etude des cas* + + + (16 sur 54) :

La plupart sans histoire : il s'agit de malades disciplinés, faisant normalement leur cure et chez qui la Néomycine a donné une guérison apparente, alors que les autres antibiotiques n'avaient donné que des résultats partiels et ne paraissaient plus susceptibles de compléter ces améliorations. Un résultat nous semble digne d'être décrit :

OBSERVATION N° 3.481. — M. PAP..., 54 ans.

Cet homme de 54 ans est entré dans le service en Septembre 1956 pour une broncho-pneumonie tuberculeuse avec épanchement pleural. Dix mois de traitement général (S.M.Y. 1 g. - I.N.H. 250 mg. - et P.A.S. intraveineux), soit quelques deux cents perfusions, associé à de la corticothérapie au long cours (Delta-cortisone : 15 mg. pro die) avaient amené une bonne amélioration, notamment disparition de l'épanchement, mais des nodules demeuraient encore dans les deux plages, et les B.K. étaient négatifs.

Le traitement par la Néomycine en aérosols fut alors utilisé pour « liquider » les infiltrats restants. Au bout de 5 mois de Néomycine pure, les lésions avaient totalement disparu. Le traitement fut cependant continué à titre de « consolidation », jusqu'en Mars 1958.

Nous le considérons actuellement comme guéri (voir clichés de 4 à 9), après avoir subi ce nouveau traitement pendant 9 mois.

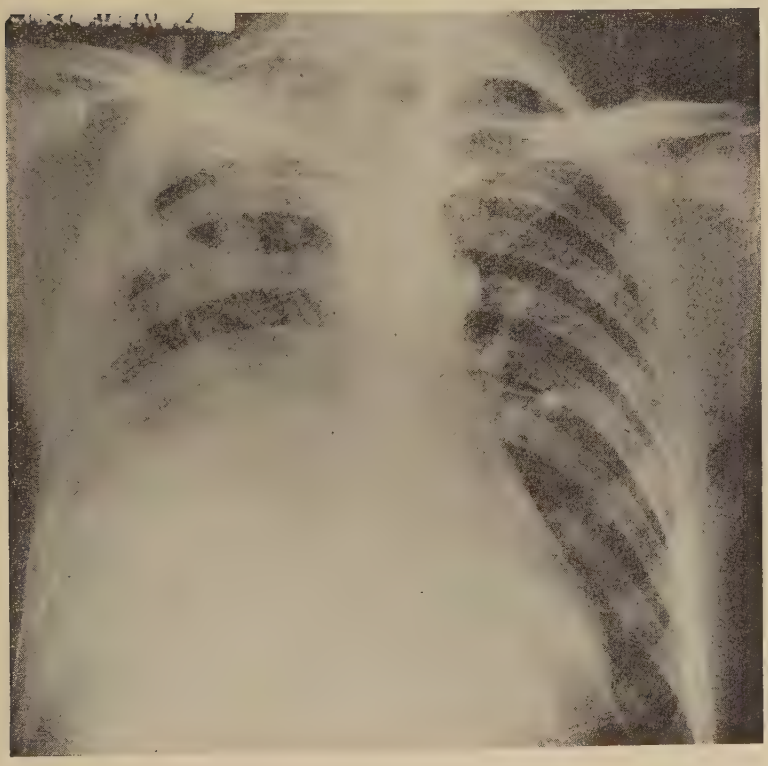

FIG. n° 4 : M. PAP... - N° 3.481
*Radiographie pulmonaire* — Septembre 1956

Fig. n° 5 : M. PAP... - N° 3.481
*Tomographie pulmonaire - Coupe à 9 cms du plan dorsal* — Juillet 1957

Fig. n° 6 : M. PAP... - N° 3.481

*Tomographie pulmonaire - Coupe à 10 cms du plan dorsal* — Juillet 1957

Fig. n° 7 (M. PAP... - N° 2481)
*Tomographie pumlonaire - Coupe à 9 cms du plan dorsal* — Février 1958

Fig. n° 8 : M. PAP... - N° 3.481

*Tomographie pulmonaire - Coupe à 10 cms du plan dorsal* — Février 1958

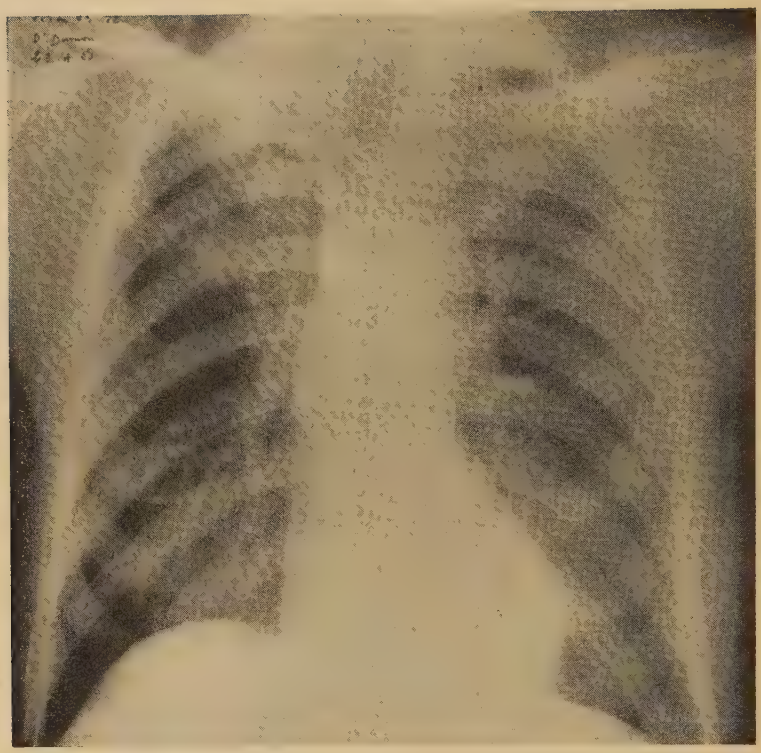

Fig. n° 9 : M. PAP... - N° 3.481
*Radiographie pulmonaire* — Avril 1958

b) *Etude des cas* ++ (22 sur 54) :

Ce sont des résultats sans histoire, où le traitement dura entre 1 et 15 mois. Neuf de ces malades sont encore en traitement. Signalons cependant trois observations plus intéressantes que les autres :

Celle que nous reverrons plus loin, avec plus de détails (pp. 94).

OBSERVATION N° 3.322. — M^me^ CAU... GIR...

Chez cette dame de 70 ans, l'évolution des lésions fut favorable, mais légèrement + pendant les 5 premiers mois du traitement ; la poursuite du traitement pendant 4 autres mois amena une amélioration du type ++.

L'observation suivante est celle d'une dame de 76 ans :

OBSERVATION N° 3.725. — M^me^ RAP...

Entrée en hémoptysie grave, premier signe de sa tuberculose, et présentant, sur les clichés radiologiques, une grosse caverne apicale gauche.

FIG. n° 10 : Mme RAP... - N° 3.725
*Radiographie pulmonaire* — Avril 1957

FIG. n° 11 : Mme RAP... - N° 3.725
*Radiographie pulmonaire* — Mai 1957

L'association des aérosols de Néomycine et d'un traitement général complémentaire (cloche d'I.N.H. et 2 suppositoires quotidiens d'I.N.H.) amena, en moins de deux mois, une réduction considérable (de plus de la moitié) des dimensions cavitaires.

Actuellement (Mars 1958 : 8 mois de traitement), seule la persistance d'une petite cavité restante sur les tomographies (caverne détergée semble-t-il) nous empêche de considérer ce succès comme une guérison. (Cf. clichés 10 - 11 et 12).

Fig. n° 12 : Mme RAP... - N° 3.725
*Radiographie pulmonaire* — Juillet 1958

## Enfin, l'observation suivante :

OBSERVATION N° 4.004. — M. BURG...

C'est le cas d'un insuffisant cardiaque grave (insuffisance aortique ancienne) qui avait contracté une tuberculose évolutive en Décembre 1957.

Chez ce malade de 49 ans, l'amélioration des lésions, classée ++ (diminution très importante de l'infiltration d'un foyer ulcéro-caséeux apical, accompagnée de la disparition des B.K. de l'expectoration) fut acquise au

bout d'un mois seulement d'une aérosolisation instituée d'emblée, le repos indispensable à ce malade et l'association du traitement général (6 comprimés d'I.N.H. - 1 g. de Streptomycine intra-musculaire et 6 comprimés de Delta-cortisone) ayant aidé à une efficacité si rapide du traitement.

c) *Etude des cas* + (16 cas) :

— 3 obtinrent ce résultat au bout de 2 à 4 mois mais furent perdus de vue par la suite ;

— 7 interrompus après 2 à 14 mois de traitement. Sur ces 7 cas, un fut aggravé en cours de traitement par une vaccination de Friedmann, faite à notre insu.

— Les 6 autres cas sont toujours en cours de traitement et chez trois d'entre eux ce résultat fut obtenu après un mois seulement de traitement.

Parmi ces cas, signalons :

OBSERVATION N° CL 17. — M. BL..., 50 ans, suivi par le Docteur Dumon à sa consultation.

Sa tuberculose pulmonaire (découverte au début de l'année 1956) était traitée depuis 10 mois par un traitement général, lorsqu'on lui découvrit, de plus, un néo du larynx. Rapidement opéré (laryngectomie), sous continuation du traitement général, ce malade devint canulard et arrêta spontanément son traitement.

Quelques temps après, un traitement par aérosols de Néomycine et I.N.H., à travers la canule de trachéotomie, fut institué et poursuivi pendant 9 mois. Mais les complications n'étaient pas finies et ce malade fit une ouverture latérale au niveau de la carotide, intéressée par la cicatrice. Cette hémorragie fut arrêtée par un médecin, voisin de palier de notre malade, mais il persista une hémiplégie.

Le malade fit ensuite une occlusion intestinale qui dut être opérée d'urgence.

La multiplicité et la répétition des accidents étrangers à sa tuberculose expliquent un résultat positif, certes, mais léger (+).

3°) Résultats du groupe III :

Ce groupe est numériquement le plus important : presque la moitié des cas : 93 sur 199.

Malheureusement, ce groupe est constitué par les cas invétérés, les tuberculeux chroniques chez qui on a souvent déjà entrepris des cures multiples d'antibiotiques classiques.

Aussi, devons-nous nous attendre à des résultats médiocres. Ils sont un peu décevants en effet, 56 échecs pour 37 résultats favorables.

Mais il ne faut pas oublier que n'importe quel nouvel antibiotique utilisé pour cette série de malades ne donne pas de meilleurs résultats, qu'il s'agisse d'antibiotiques classiques : Streptomycine, I.N.H. ou P.A.S. ou des derniers venus : Viomycine, Cyclosérine, Sulfones.

1) - *Etudes des échecs* (56 cas) :

Etudions rapidement les échecs et les circonstances dans lesquelles ils surviennent.

Sur ces 56 échecs, en effet :

— 7 malades ont spontanément interrompu leur traitement et sont sortis au bout d'un mois.

— 41 tuberculeux invétérés chez lesquels, dans 25 cas, le traitement n'amena aucune modification radiologique et, dans 15 cas, il y eut une aggravation sous traitement. La durée du traitement varie entre 2 et 12 mois. Notons la gravité de ces cas puisque 11 moururent dans l'année. De plus, l'un de ces cas s'était fait faire du vaccin de Friedmann en cours de traitement d'où aggravation, et plusieurs étaient éthyliques, faisant leur traitement de façon irrégulière.

Soulignons que les aggravations vraies surviennent souvent assez précocement (3e à 4e mois environ). Une observation est significative à ce sujet :

OBSERVATION N° 3.616. — M. R... 48 ans.

Ce cas présente une image de type bronchopneumonique. Il reçut, pendant 5 mois, un traitement général donnant un bon résultat radiologique, mais les B.K. restant positifs. Un relais par des aérosols de Néomycine pure aboutit à une aggravation clinique et radiologique, au bout de 2 mois de traitement. Il fallut alors 4 mois d'un traitement classique par voie générale pour revenir à l'état antérieur à l'aggravation.

— 5 cas où, malgré une première série de 3 à 5 mois de traitement inefficace, une deuxième série fut tentée à quelques mois d'intervalle, sans résultat d'ailleurs.

— 3 cas, enfin, qui constituent des aggravations de résultats favorables obtenus précédemment :

  — 2 à partir de résultats assez bons : +. Observations N°s 1456 et 3240. Dans un de ces cas, l'éthylisme invétéré du malade ne fut pas étranger à cet échec (N° 1456) ;

  — 1 à partir d'un résultat + + + dont l'observation vaut la peine d'être connue :

OBSERVATIONS N° CL 10. — M. GOI...

Cet homme, actuellement âgé de 37 ans, est tuberculeux depuis Septembre 1951 et subit, en Décembre 1951, une segmentectomie gauche pratiquement sans préparation antibiotique. Pas de complications post-opératoires, mais, en Juillet 1954, on trouve des B.K. sur une culture après tubage. Les films pulmonaires montraient un petit infiltrat para-hilaire gauche. Ce malade, assez indiscipliné d'ailleurs, fut traité par des aérosols d'Isoniazide/Streptomycine pendant presque deux ans. Le résultat fut une amélioration clinique et radiologique incontestable, mais les B.K. étaient toujours présents à la culture.

A partir d'Avril 1956, le malade reçut des aérosols de Néomycine/

Isoniazide et ce traitement dura jusqu'en Mars 1957. A cette date, l'image radiologique thoracique était pratiquement normale et quatre tubages avec culture, pratiqués depuis Juillet 1956, s'étaient montrés constamment négatifs. On conclut alors à un résultat +++, après onze mois d'aérosols de Néomycine - I.N.H. et on arrête le traitement antibiotique en laissant le malade au repos complet.

Malheureusement, deux mois après, en Mai 1957, rechute radiologique et bactériologique (B.K. positifs à la culture). Le même traitement que précédemment est alors repris, en tenant compte de son succès antérieur. Au bout de cinq mois, si l'image radiologique s'était un peu améliorée, les B.K. étaient positifs à la culture et, en Décembre 1957, on dut passer à un autre traitement (Cyclosérine).

2) - *Etude des résultats favorables* (37 cas) :

Ils se répartissent ainsi :

— 6 résultats excellents + + +
— 13 résultats bons + +
— 18 résultats assez bons +

a) *Les 6 résultats excellents :* + + +

Parmi ces 6 résultats excellents, mentionnons celui de :

L'OBSERVATION N° 1.792. — M. BOR..., 56 ans :

Ce malade présentait, en dehors d'une fistule pleurale, deux infiltrats excavés apicaux. Pendant environ six mois, il reçut un mélange de P.A.S. - Pénicilline - I.N.H. et Streptomycine. Ce traitement entraîna une amélioration considérable, laissant seulement la cavité gauche visible en tomographie.

Quatre mois et demi d'aérosols de Néomycine pure amenèrent la disparition de cette cavité restante (Mai 1955). Ce malade, éthylique par ailleurs, rechuta deux ans après.

Trois autres ont été obtenus après une durée de traitement variable, allant de 6 à 10 mois.

Deux cas, enfin, méritent d'être vus de près :

OBSERVATION N° 1.413. — M. CHAB..., âgé de 43 ans.

Le début de son affection bacillaire remonte à l'année 1939, où le malade présente un infiltrat apical droit, une tuberculose laryngée et une tuberculose génitale. L'ensemble fut traité par cure sanatoriale.

En 1941, l'infiltrat apical droit redevient évolutif, ce qui nécessite huit mois de cure simple en sanatorium.

En Novembre 1943, il ne persiste plus qu'une caverne sèche contre laquelle un pneumothorax est pratiqué. Le pneumothorax est entretenu jusqu'en Mars 1947.

De 1947 à 1954, l'état est stable.

En Avril 1954, rechute avec infiltrat ulcéré sous-apical gauche. Le traitement suivi consiste alors en Cloche I.N.H. et 92 P.A.S. intraveineux, jusqu'en Février 1955, puis en aérosols d'I.N.H. associé à de la Streptomycine intramusculaire (1 g. par jour) pendant 4 mois (Mai 1955), puis en

aérosols mixtes : I.N.H. + Streptomycine. Jusqu'à la fin de l'année 1955, ce traitement est poursuivi, sans amélioration notable : la cavité persiste et la bacilloscopie est positive. A partir de Janvier 1956 et jusqu'en Mai 1956, le traitement consiste alors en un aérosol de Néomycine : 0,16 + Rimifon matin et soir. La caverne se ferme alors en deux mois.

De Mai 1956 à Novembre de la même année, le malade est au Sanatorium des Neiges, à Briançon, où il reçoit : 24 P.A.S. intraveineux et des aérosols de Néomycine pure.

Lorsque le malade revient, la guérison totale se maintient, confirmée lors d'un examen récent en Mars 1958.

OBSERVATION N° 3.475. — M^lle BR..., 20 ans.

L'association d'une tuberculose bronchique compliquant le diagnostic et le traitement, nous étudierons son observation page 136.

b) *Les 13 résultats bons : + +*

— 8 bons résultats tout d'abord. sans histoire, obtenus après trois à douze mois de traitement, chez des malades dont le début de la maladie remontait, en moyenne à trois ans, ayant reçu, depuis ce temps, tous les antibiotiques classiques.

— 3 cas sur cette série de huit, continuent leur traitement actuellement .

— 4 résultats sont formés par des cas classés primitivement dans le groupe assez bon (+), mais qui ont vu leurs résultats transformés en + + après prolongation de leur traitement, atteignant ainsi une durée totale respectivement, de 4, 9, 9 1/2 et 11 mois.

Le dernier est celui d'un malade de 28 ans :

OBSERVATION N° 3.251. — M. CHAR..., qui présente une tuberculose ulcéro-caséeuse poly-excavée des deux poumons, que les traitements antibiotiques successifs ne parvenaient pas, ou peu, à améliorer (355 g. de Streptomycine — (138 g. de Streptopantothénique et 217 g. de Dihydrostreptomycine) — 45 millions de Pénicilline — 6 mois de Cyclosérine *per os* (1 g. par jour) — P.A.S. : 3.225 g. — Aérosols subcontinus d'I.N.H. pendant 16 mois).

L'adjonction à son traitement général d'aérosols de Néomycine n'améliora pas la situation pendant les trois mois. La prolongation de ces traitements jumelés pendant quatre autres mois fut suivie d'une amélioration radiologique évidente. (Cf. p. 97-98).

c) *Les 18 résultats assez bons : +*

Sur ces 18 cas, 8 sont des résultats sans histoire, obtenus après 2 à 18 mois de traitement. 3 sont en cours de traitement. 1 est mort ultérieurement, d'évolution phtisique aiguë.

— Les 6 autres cas comprennent des indisciplinés sortis de l'hôpital sans donner de leurs nouvelles mais où un traitement variant entre deux mois et demi et seize mois avait donné des résultats ;

— un concerne un traitement d'un mois seulement (N° 3380 - M. HAM...) ;

— deux cas chez qui la prolongation du traitement fit passer un résultat 0 à un résultat +, au cours d'une deuxième série (d'un peu moins de 10 mois) alors qu'une première série n'avait amené aucune amélioration (Obs. N° 3198 - M. PIR...). (Obs. N° 549 - Mme AZ.../B...) tous deux malades depuis respectivement 3 et 4 ans auparavant, et ayant plus ou moins bien suivi leurs traitements antérieurs.

— le dernier cas :

OBSERVATION N° 1.875. — M. W...

Ce cas concerne un malade éthylique notoire, ancien légionnaire, indiscipliné et évoluant depuis plus de deux ans, ayant déjà été traité avec des succès divers par tous les antibiotiques. Présentant, en Mai 1957, une image pulmonaire complexe (persistance de foyers opaques, séquelles de bronchopneumonie tuberculose), il fut pris « en relais » par des aérosols de Néomycine, d'I.N.H. et de Streptomycine, associés à 4 comprimés quotidiens d'I.N.H. Jusqu'en Juillet 1957, résultats radiologiques assez bons, méritant +. En Août et en Septembre, aggravation nette alors que le malade se montre par ailleurs indiscipliné. Cette aggravation est due en réalité à l'évolution d'un néo bronchique, entraînant une sténose et infection en amont. Le traitement antituberculeux (association Néomycine et Hydrocortisone + traitement général) permet néanmoins l'évolution favorable de la lésion tuberculeuse actuellement guérie, alors que son E.O.A. est traité par cobaltothérapie.

4°) Résultats du groupe IV :

Ce groupe comprend 23 malades, répartis en :

11 échecs.

12 succès.

1) - *Etude des échecs* (11 cas) :

— 6 sont des décès survenus après une durée de traitement variable (de 45 jours à 14 mois) et où, souvent, l'aérosolthérapie n'a été qu'un traitement d'appoint.

— dans un cas, aucune modification radiologique au bout de 3 mois de traitement ; le malade fut passé à un autre traitement.

— dans 2 cas, les malades s'échappaient au bout du premier mois de traitement.

— dans un autre cas, on n'obtient aucun résultat malgré un traitement obstiné pendant 7 mois (Obs. N° 3260 - M. CHA...).

— le dernier, enfin, est un résultat un peu plus encourageant que les précédents :

OBSERVATION N° 3.667. — BES...

Il s'agit d'un Français-Musulman de 27 ans, chez qui une bronchopneu-

FIG. n° 13 : M. BES... - N° 3.667
*Radiographie pulmonaire — Mai 1957*

FIG. n° 14 : M. BES... - N° 3.667
*Radiographie pulmonaire — Décembre 1957*

Fig. n° 15 : M. BES... - N° 3.667
*Radiographie pulmonaire* — Janvier 1958

Fig. n° 16 : M. BES... - N° 3.667
*Bronchographie lipiodolée du poumon droit* — Janvier 1958

monie tuberculeuse évoluait lorsqu'il fut dépisté (fig. 13). Pendant trois mois, ce malade fut traité par un traitement général (60 perfusions triples) massif, intraveineux associé à la corticothérapie. Malgré ce, au bout de trois mois, l'amélioration était lente. On passa alors au traitement par aérosols : 2 aérosols de Néomycine pure, plus 2 aérosols mixtes par jour.

Au bout de quatre mois de ce traitement, la désinfiltration et la diminution des lésions était telle que nous l'avions classé dans nos bons résultats (++) (fig. 14, 15, 16). Malheureusement, la persistance de ce traitement pendant quatre nouveaux mois fit disparaître nos espérances : au bout de quatre mois le malade « plafonnait », le traitement n'amenant plus l'amélioration radiologique (fig. 17).

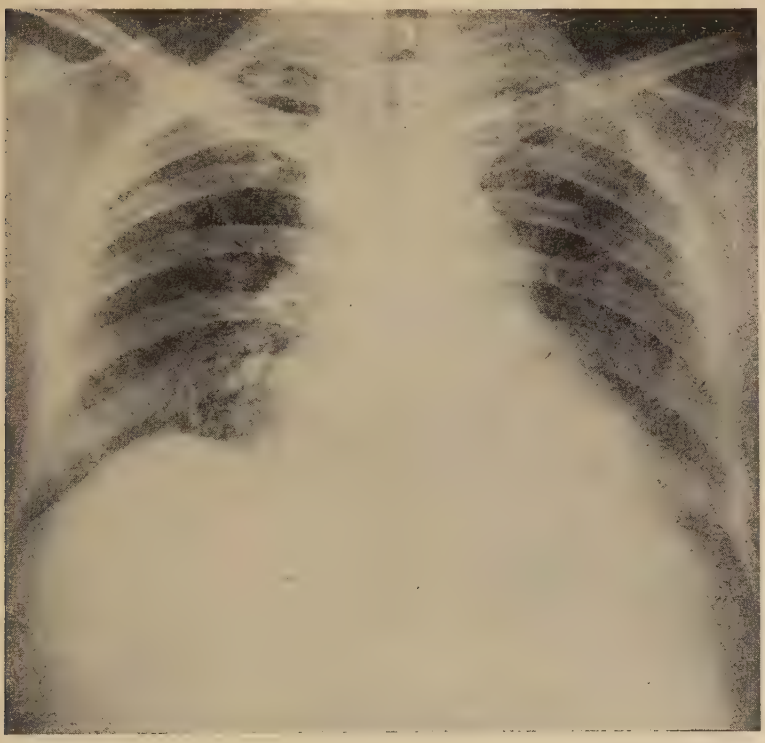

Fig. n° 17 : M. BES... - N° 3.667
*Radiographie pulmonaire* — Avril 1958

Notons que parmi ces échecs :

— 3 décédèrent rapidement après le traitement, dont un chez qui la Néomycine était associée au traitement général et qui présentait en outre une maladie d'Addison (Obs. N° 2014 - M. CHARV...).

— 4 autres moururent dans l'année.

Ces aggravations eurent lieu chez des sujets gravissimes et, souvent, malgré l'adjonction des antibiotiques classiques.

2) - *Etude des résultats favorables* (12 succès) :

— 1 résultat excellent + + +
— 1 résultat bon + +
— 10 résultats assez bons +

a) *Etude des résultats assez bons* (10 cas) :

— 3 malades qui s'en allèrent avant que leur cure soit terminée, l'un après un mois et demi de traitement, deux autres après cinq mois.

— Chez trois autres malades, ce résultat fut obtenu après 2 à 3 mois de traitement associé : l'un de ces cas concerne une miliaire tuberculeuse chez un malade de 75 ans (Obs. N° 3905 - M^lle MA...) qui présentait une légère diminution de son image après 3 mois de traitement Néomycine et traitement général (P.A.S. - I.N.H. et Streptomycine en intraveineux). Un autre de nos malades (Obs. N° 3906 - M^me CAR...) associant une bronchopneumonie et une miliaire tuberculeuse chez une ancienne bacillaire (début en 1952), vit son traitement général complété par des aérosols de Néomycine. Au bout de 3 mois de ce traitement mixte, le résultat obtenu est chiffré + + et la Néomycine est actuellement encore administrée.

Les 3 autres cas concernent des cas complexes :

— deux de ces cas, en effet, ont reçu la Néomycine en aérosols au cours de 2 cures successives, de durée différente, mais avec le même succès, à 4 à 6 mois d'intervalle. Ce sont les cas de :

M. FR... — OBS. N° 3.497 — âgé de 55 ans, qui reçut des aérosols de Néomycine + I.N.H. pendant une série d'un mois, puis pendant une série de six mois avec un égal résultat,
et de M. CHO... — OBS 1.986 — âgé de 53 ans, qui reçut deux cures de Néomycine pure, l'une de sept, l'autre de trois mois.

— le dernier cas de notre série est celui de :

M. MAR... — OBS. N° 3.648 — Homme d'une quarantaine d'années, gros éthylique, qui présentait à l'entrée une bronchopneumonie extensive (Février 1957). Traité classiquement par les perfusions de P.A.S. + I.N.H. + Streptomycine + A.C.T.H. 10 mg., puis, à l'arrêt de l'A.C.T.H., par de la Delta-cortisone : le résultat fut bon, avec diminution de l'infiltration péricavitaire et des dimensions de la caverne. Au bout de deux mois de ce traitement, le malade fut relayé par de la Néomycine en aérosols (0,33, deux fois par jour), associée à des aérosols mixtes. D'Avril à Juin, amélioration classée +. A partir du mois de Juillet, le malade maigrit et son image radiologique s'aggrave. L'aggravation se poursuit jusqu'en Septembre, date à laquelle une bronchoscopie montre alors un processus de tuberculose bronchique. On associe au traitement aérosolthérapique de l'Hydrocortisone dans la nébulisation. Et, dès lors, l'amélioration réapparaît (Cf. pp. 135).

— Le dernier résultat a été obtenu après huit mois de traitement (M^me BUR... - Obs. N° 3376), associé au traitement général (perfusions triple).

b) *Etude des résultats bons* (+ +) 1 cas :

OBSERVATION N° 4.061. — YEM...

Une jeune fille de 26 ans présentant au début Février 1958 une image miliaire tuberculeuse à gauche associée à une ulcération apicale droite et gauche, entrée dans le service le 1er Mars après avoir reçu à domicile du P.A.S. intra-veineux, de l'I.N.H. (6 comprimés par jour) et 2 g. de Streptomycine quotidienne plus du Cortancyl. A partir du 4 Mars 1958, la Streptomycine et l'I.N.H. sont donnés sous forme de perfusions intra-veineuses. Le Cortancyl est continué mais on ajoute, en plus, 4 aérosols de Néomycine associée à de l'I.N.H.

Radiologiquement, la régression cavitaire déjà amorcée par le premier traitement devient nette au bout d'un mois de ce nouveau traitement ; quant à la miliaire elle a presque totalement disparu. Observation cotée + +.

c) *Etude du résultat excellent* : + + +

OBSERVATION N° 1.249. — M^me SU...

Malade âgée de 60 ans. Présente, en Juin 1953, un épisode fébrile avec toux, expectoration, pour lequel elle est traitée à domicile par Streptomycine et Chloramphénicol. Elle est admise, le 3 Août 1953, dans un service de médecine générale à l'Hôtel-Dieu, avec une température extrêmement élevée. Une radiographie pratiquée à ce moment-là montre une cavité du sommet gauche, de 10 cm. de diamètre, avec un niveau liquide et une infiltration para-hilaire et axilaire droite. Présence de B.K. dans l'expectoration.

Le traitement suivi à ce moment-là consiste en 250 mg. d'Isoniazide par jour, 2 g. de Streptomycine et 10 perfusions de P.A.S. (15 g.).

Dans le service, on s'aperçoit que cette malade présente un diabète sans dénutrition, avec une glycémie à 2,75 et glycosurie quotidienne de l'ordre de 50 à 60 g. La malade est transportée de l'Hôtel-Dieu, dans le service du Docteur Dumon, à Sainte-Marguerite, le 26 Août 1953. Malgré le traitement antibiotique massif subi dans les trois premières semaines, les lésions ont encore considérablement augmenté de volume, de même que l'infiltrat para-hilaire. La malade est mise immédiatement à un traitement par aérosols continus d'Isoniazide, tout en continuant pendant 15 jours l'Isoniazide par voie buccale, et pendant 2 mois 1/2 la Streptomycine intramusculaire, à la dose de 1 g. par jour.

Dans les trois premières semaines, l'amélioration est déjà considérable. Elle va se poursuivre régulièrement avec réduction progressive de l'image cavitaire, jusqu'au 1er Novembre 1954.

A ce moment-là, apparaît une poussée fébrile importante avec présence de B.K. dans le liquide gastrique. La radiographie mettait à ce moment-là en évidence une augmentation de l'image cavitaire du sommet gauche qui est cerclée par une zone condensée importante. L'association Streptomycine/P.A.S. intraveineux/Aérosols continus, n'amène pas de changement important de l'image radiologique, en dehors d'une désinfiltration des parois cavitaires, ni de changement appréciable dans la courbe de température.

La malade est mise, à ce moment-là (Décembre), à un traitement par

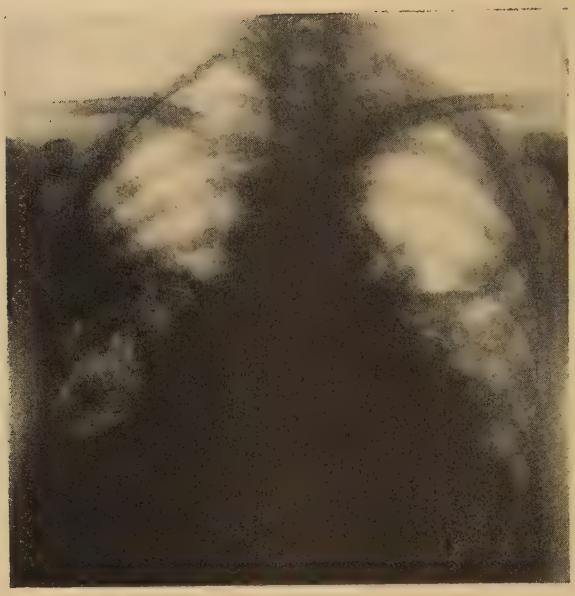

FIG. n° 18 : Mme SUS... — N° 1.249
*Radiographie pulmonaire* — Septembre 1953

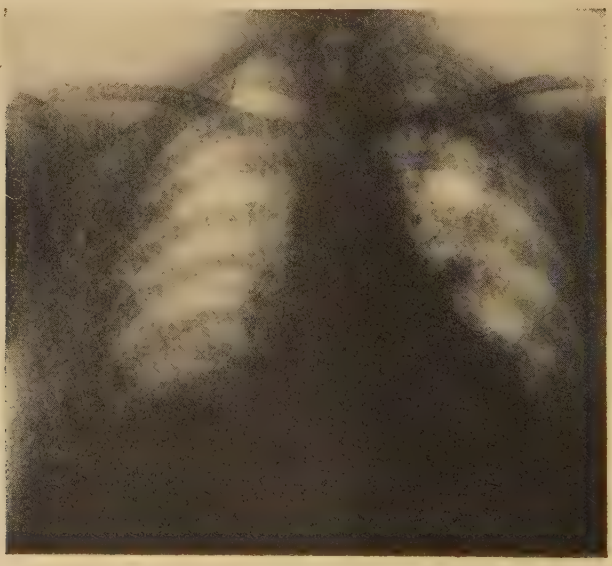

FIG. n° 19 : Mme SUS... - N° 1.249
*Radiographie pulmonaire* — 1er Novembre 1954

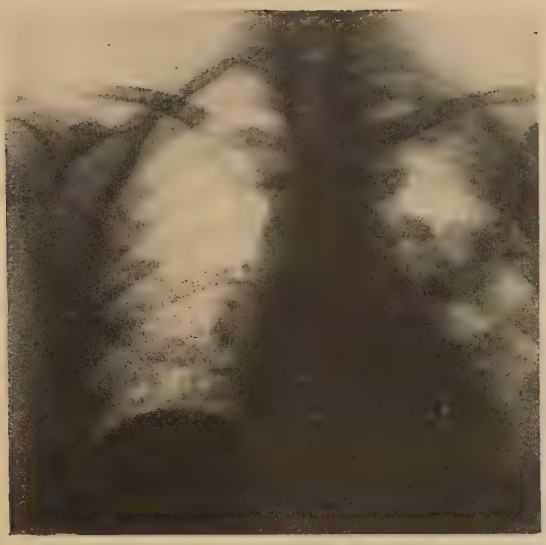

Fig. n° 20 : Mme SUS... - N° 1.249
*Radiographie pulmonaire* — Fin Novembre 1954

Fig. n° 21 : Mme SUS... - N° 1.249
*Radiographie pulmonaire* — Janvier 1955

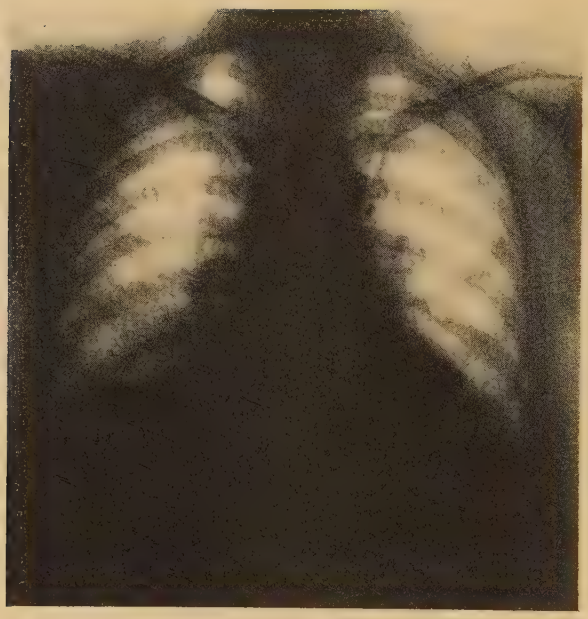

Fig. n° 22 : Mme SUS... - N° 1.249
*Radiographie pulmonaire* — Août 1955

Fig. n° 23 : Mme SUS... - N° 1.249
*Radiographie pulmonaire* — Septembre 1956

aérosols de Néomycine et on continue le traitement général. Celui-ci sera interrompu le 2 Février 1955, cependant que les aérosols de Néomycine seront seuls continués. Le nettoyage radiologique s'amorce dès Janvier 1955 pour devenir très important rapidement. A partir de Mars, toute condensation a disparu du poumon gauche. L'image cavitaire est difficilement retrouvée en radiographie, sous forme d'image en raquette et la malade quitte le service le 1er Août 1955 dans un état particulièrement satisfaisant.

En Avril 1956, à l'occasion d'un épisode saisonnier, le tubage gastrique ramène des B.K., cependant que, dans la région sous-claviculaire gauche, on trouve quelques ombres nuageuses d'apparition récente.

Le traitement par aérosols de Néomycine est repris et amène un nettoyage radiologique progressif et rapide, qui apparaît actuellement complet, même en tomographie (voir clichés de 18 à 23).

Le recul, actuellement d'un an, nous permet d'affirmer la guérison obtenue par l'aérosolthérapie.

Ainsi se termine notre exposé des observations-types.

### 3. - Interprétation des résultats.

Le paragraphe précédent, et la consignation des résultats sous forme de tableau, nous ont donné une vue globale de l'efficacité de cette nouvelle thérapeutique.

Toutefois, avant d'aller plus loin dans la discussion de cette méthode, avant de tirer de ces résultats des conclusions fructueuses, nous voudrions faire ressortir la complexité réelle des faits, complexité qui peut être cachée par un résultat global et, par là même, un peu brutal.

La division en différents groupes nous a permis de classer nos résultats. Nous devons maintenant les « fouiller » jusqu'au bout, quitte à démembrer la belle façade que nous avons présentée.

Nous ne disposons pas seulement de cas simples : tel terrain, tel traitement, tel résultat, mais aussi de cas complexes où le traitement a été conduit :

— chez des sujets à terrain particulier (éthylisme, indiscipline),
— avec des associations thérapeutiques variables ou au contraire avec produit pur,
— pendant des durées variables, parfois au cours de plusieurs séries successives.

L'étude de ces divers facteurs nous permettra de mieux connaître la valeur de nos résultats et de mieux les apprécier.

Nous étudierons ces facteurs sous trois rubriques principales :

A) - *En fonction de la thérapeutique employée,*

B) - *En fonction de la durée du traitement,*

C) - *En fonction du terrain chez lequel ce traitement a été institué.*

A) Interprétation en fonction de la thérapeutique employée (*N.B.*)

Nous avons déjà dit les trois possibilités de traitement pratiqué dans le service sur ces malades :

— emploi de la Néomycine pure - seul traitement ;
— emploi de la Néomycine associée à un autre antibiotique, mais uniquement par voie d'aérosol ;
— emploi de la Néomycine associée à un traitement général, per os, intramusculaire ou intraveineux.

a) *Vue d'ensemble :*

Sur nos 199 malades utilisables :
— 86 ont eu de la Néomycine pure,
— 61 ont eu de la Néomycine associée à un autre antibiotique mais par voie d'aérosol exclusivement,
— 52 ont eu en association un traitement général qui comprend une gamme allant des suppositoires d'I.N.H. à la perfusion triple.

Voyons la répartition des résultats selon les 3 séries ainsi déterminées.

1°) *Chez les malades traités par la Néomycine pure :*

Sur ces 86 malades appartenant indifféremment aux quatre groupes, nous obtenons 39 échecs, soit un peu moins de la moitié.

Les 45 succès se répartissent ainsi :
9 résultats + + +
15 résultats + +
23 résultats +

2°) *Chez les malades traités par de la Néomycine plus un ou deux autres antibiotiques en aérosols :*

Total de 61 malades dont 26 échecs.

Les 35 succès se répartissent ainsi :
13 résultats + + +
9 résultats + +
13 résultats +

3°) *Chez les malades chez qui le traitement général a été associé :*

Total de 52 cas, dont 20 échecs.

Les 32 succès se répartissent ainsi :
6 résultats + + +
14 résultats + +
12 résultats +

*N. B.* — Il s'agit, ici, uniquement de la thérapeutique antibiotique.

L'étude des associations type anti-inflammatoires sera vue lors de l'étude du terrain.

REPARTITION DES RESULTATS EN FONCTION DES DIVERSES MODALITES THERAPEUTIQUES

| Résultats | + + + | + + | + | 0 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Traitement Néomycine pure | 9 | 15 | 23 | 39 | 86 |
| Néomycine et 1 ou 2 antibiotiques en aérosols | 13 | 9 | 13 | 26 | 61 |
| Néomycine et traitement général | 6 | 14 | 12 | 20 | 52 |
| Total . | 28 | 38 | 48 | 85 | 199 |

b) *Essai d'interprétation :*

1°) Le résultat total de l'emploi de cette nouvelle modalité thérapeutique donne sur 199 cas :

— 14 % de résultats excellents.
— 19 % de bons résultats.
— 24 % de résultats valables mais légers.
— 42 % d'échecs, dans lesquels sont compris 7 % d'aggravations vraies (14/199).

La somme des résultats excellents et des bons résultats représente exactement 1/3 du total des malades utilisables.

2°) Toutefois, ce pourcentage est variable selon les séries thérapeutiques envisagées :

*a*) avec la Néomycine pure :
— 10,4 % résultats excellents
— 17,4 % résultats + +
— 26,7 % résultats +
— 45 % d'échecs

*b*) avec la Néomycine plus un autre antibiotique en aérosol :
— 21,3 % résultats excellents
— 14,7 % résultats + +
— 21,3 % résultats +
— 42,7 % d'échecs

*c*) avec la Néomycine plus traitement général :
— 11,5 % résultats excellents
— 26,8 % résultats + +
— 23 % résultats +
— 38,3 % d'échecs

Nous voyons donc que si les échecs sont les plus nombreux lorsque l'on n'a employé qu'un seul antibiotique, c'est dans cette série que l'on a aussi le moindre pourcentage de résultats excellents. Par ailleurs, le deuxième groupement thérapeutique a eu le maximum de résultats excellents bien qu'ayant une proportion élevée d'échecs.

En réalité, la dispersion des résultats au sein de séries ainsi constituées, nous amène difficilement à des conclusions valables. Il s'agit de vues d'ensemble trop superficielles et, pour une bonne compréhension, les résultats doivent être interprétés en fonction de leur répartition selon les groupes I, II, III et IV.

GROUPE I :

En principe, les malades de ce groupe comprennent des tuberculoses jeunes, exclusivement traitées par de la Néomycine en aérosols.

Or, 4 malades sur 15 échappent à cette règle.

Pourquoi ? Bien qu'il s'agisse de tuberculoses débutantes chez ces quatre malades, ceux-ci, bien que traités par d'autres antibiotiques, entrent bien dans le groupe I :

Dans 2 cas, en effet (M. BEL..., Obs. N° 3599 - M. DIA..., Obs. N° 3864), l'I.N.H. fut associé à la Néomycine dans les aérosols, car on traitait aussi ces malades par de la Delta-Cortisone (pour son effet anti-inflammatoire). L'adjonction de cette hormone au traitement nécessitait donc un apport antibiotique supplémentaire.

Les résultats sont :

+ + + pour l'Obs. N° 3599,

0 pour l'Obs. N° 3864 malade qui, signalons-le en passant, faisait très mal son traitement.

Dans les 2 autres cas (M. BEN..., Obs. N° 3633 - M^me^ RO..., Obs. N° 3654), le traitement entrepris au début fut une association aérosols de Néomycine plus le traitement général. Au bout de 4 à 5 mois, ce dernier fut abandonné et le traitement consista alors en aérosols de Néomycine pure pendant une durée minimum de trois mois.

Les résultats sont + + + pour les deux cas.

Dans ce groupe I, nous obtenons :

| RÉSULTATS | + + + | + + | + | 0 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Néomycine pure | 2 | 2 | 4 | 3 | 11 |
| Associée en aérosols | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Associée au traitement général | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |

— *Commentaires :*

Chez les malades traités par la Néomycine pure, 2 sur 11 ont obtenu un résultat + + + :

— l'un d'eux est parti en Algérie et nous ne l'avons pas revu : (BOU..., Obs. N° 3098).

— l'autre est toujours suivi par le Docteur Dumon et sa guérison a maintenant un recul de 2 ans (COL..., Obs. N° 3295), mais qui vient de rechuter actuellement (Cf. pp. 52-55).

Deux autres obtiennent un résultat + +. Il s'agissait de tuberculose cavitaire lobaire récente chez qui on a dû continuer par un traitement général après 4 à 5 mois d'aérosolthérapie :

— M. CAR..., Obs. N° 3294 - ancien bacillaire ayant fait une rechute en 1956 ;

— M. FEL..., Obs. N° 3595.

Donc, pour ce groupe, nous obtenons 8 succès contre 3 échecs et 2 succès très bons.

Il s'agit donc d'une très bonne série.

Signalons qu'un des échecs fut temporairement une réussite : il s'agissait d'une femme de 60 ans, assez indisciplinée, diabétique nécessitant une équilibration par l'insuline, chez qui la Néomycine pure avait amené, au bout de deux mois, une amélioration qui s'aggrava par la suite (hémoptysies graves et importantes) et qui ne put être guérie que par un traitement par la cloche d'I.N.H. (*) continue et l'immobilisation stricte due à ses hémoptysies (Obs. N° 3349 - M^me^ RO.../PR...).

Groupe II :

Chez ces malades, la Néomycine est utilisée le plus souvent comme « relais », après une thérapeutique d'attaque par les antibiotiques classiques.

— 19 ont été traités par la Néomycine pure ;

— 30 ont été traités par la Néomycine associée à un ou deux antibiotiques en aérosol ;

— 19 ont reçu un traitement général associé.

---

(*) Aérosolisation subcontinue.

Dans ce groupe II, nous obtenons :

| Résultats | + + + | + + | + | 0 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Néomycine pure | 3 | 6 | 6 | 4 | 19 |
| Associée en aérosols | 11 | 6 | 7 | 6 | 30 |
| Associée au traitement général | 2 | 10 | 3 | 4 | 19 |

— *Commentaires :*

*Sur les 19 cas traités par la Néomycine pure,* nous n'avons que 4 échecs.

Par contre :
— 3 résultats + + + (dont celui que nous avons précédemment décrit, page 38 (Obs. N° 3481 - M. PAP...).
— 6 résultats +
— 6 résultats + +

*Sur les 30 cas traités par antibiothérapie mixte :* 6 échecs seulement pour 11 résultats + + +. Un exemple :

OBSERVATION N° 3.699. — M^lle BUT...

Jeune fille de 13 ans qui a fait une primo-infection grave avec adénopathie médiastinale et trouble de la ventilation du Fowler gauche. Pendant un mois 1/2 cette jeune personne reçut un traitement général à base de Di-Hydro-Streptomycine 1 g., d'I.N.H. en comprimés (5 comprimés à 5 mg.) et 2 aérosols de Néomycine et Isoniazide. Puis le traitement par aérosols fut continué. Actuellement, onze mois de traitement par aérosols seuls, après un départ grâce aux antibiotiques classiques par voie générale, ont amené un état pouvant être considéré comme la guérison (Cf. p. 103).

Un autre exemple :

OBSERVATION N° 3.573. — M. RIN...

Il s'agit d'un malade de 65 ans, chez qui on découvre, en Janvier 1957, pour des hémoptysies répétées, un infiltrat du lobe inférieur et une image scissurale. Ce malade fut traité pendant huit mois par des aérosols de Néomycine (0,33 g.) associée à 150 mg. d'I.N.H. et 0,50 g. de Streptomycine, dans un aérosol, quatre fois par jour. Au bout de huit mois de traitement, l'amélioration clinique était totale, le film montrant une disparition des lésions et de l'image scissurale, lorsque ce malade décéda d'un ictus cérébral.

Le résultat de la culture sur Lowenstein, reçu, post-mortem, montrait l'absence de B.K. dans les crachats.

Il y a par ailleurs :

— 6 résultats + +
— 7 résultats +

*Sur les 19 cas associant Néomycine en aérosols et traitement général,* notons que, si nous n'avons que 4 échecs, nous n'avons, aussi, que 2 succès excellents, alors qu'on aurait pu espérer mieux d'une telle association.

Par contre, les résultats bons : + +, constituent une bonne moitié des résultats totaux.

En résumé, pour les malades du groupe II les meilleurs résultat semblent avoir été obtenus par l'association de la Néomycine avec un autre antibiotique en aérosol. La Néomycine pure en aérosol donne une très bonne proportion de succès d'une façon générale, et un nombre de résultats excellents satisfaisant. Quant à l'association aux antibiotiques généraux, si elle ne donne pas les résultats auxquels on pourrait s'attendre, elle fournit néanmoins de bons et nombreux résultats moyens.

GROUPE III :

Sur les 84 cas du groupe III :

— 48 ont été traités par de la Néomycine pure ;
— 23 ont été traités par de la Néomycine plus un autre antibiotique en aérosol ;
— 22 ont été traités par de la Néomycine plus un traitement général.

TABLEAU CONCERNANT LE GROUPE III

| RÉSULTATS | + + + | + + | + | 0 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Néomycine pure | 3 | 7 | 10 | 28 | 48 |
| Associée en aérosols | 1 | 3 | 3 | 16 | 23 |
| Associée au traitement général | 2 | 3 | 5 | 12 | 22 |

— *Commentaires :*

Chez les malades traités par de la Néomycine pure, les échecs représentent beaucoup plus de la moitié des cas (28/48) et les bons résultats sont évidemment de moins en moins nombreux, en allant des résultats médiocres aux résultats excellents (Cf. types de description de ce groupe, pages 65 et suivantes).

Chez les malades recevant Néomycine plus un autre antibiotique en aérosol, les échecs représentent presque les 2/3 des cas (16/23) et nous avons seulement 7 résultats favorables, dont un très bon, 3 bons et un assez bon.

Chez les malades recevant en association un traitement général, la proportion des échecs est aussi impressionnante : 12/22, et la répartition des bons résultats est superposable à celle de la série des malades traités par de la Néomycine pure.

En résumé, l'étude de l'efficacité des trois séries différentes de thérapeutique et la répartition des résultats à l'intérieur de ces trois séries ne nous apprend rien de particulier, si ce n'est que le plus mauvais rapport, échecs/total, revient à la série où l'on a associé à la Néomycine un des autres antibiotiques classiques en aérosol. D'autre part, l'adjonction d'un traitement général, s'il semble améliorer le pronostic général ne donne pas, ici aussi, le résultat qu'on serait en devoir d'attendre.

Ceci peut, en effet, se concevoir toutefois car il s'agit de malades invétérés qui ont déjà reçu, par voie générale, un ou plusieurs des antibiotiques que l'on associe à la Néomycine et dont l'action a pu être épuisée au cours des traitements précédents. Les antibiogrammes pratiqués chez plusieurs de nos malades invétérés montrent presque toujours une résistance aux antibiotiques classiques. Cependant, malgré la mauvaise proportion des bons résultats, nous devons conserver un espoir dans l'efficacité de cet antibiotique, car trois malades invétérés traités par la Néomycine pure ont pu cependant être guéris uniquement par cet antibiotique.

Groupe IV :

Sur les 23 malades de ce groupe :

— 8 ont été traités par de la Néomycine pure ;
— 6 ont été traités par de la Néomycine plus un autre antibiotique en aérosol ;
— 9 ont été traités par Néomycine plus le traitement général.

Tableau concernant le Groupe IV :

| Résultats | + + + | + + | + | 0 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Néomycine pure | 1 | 0 | 3 | 4 | 8 |
| Associée en aérosols | 0 | 0 | 3 | 3 | 6 |
| Associée au traitement général | 0 | 1 | 4 | 4 | 9 |

— *Commentaires* :

Dans chacune des 3 séries thérapeutiques, les échecs forment la moitié des résultats. Ces résultats sont un peu décevants mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit de malades gravissimes. Remarquons ensuite que les malades ne réagissent pas mieux quel que soit l'un des trois traitements utilisés. Le seul résultat excellent a d'ailleurs été obtenu par la Néomycine pure et nous l'avons déjà décrit (M^me^ SU..., Obs. N° 1249), page 75.

c) *Conclusion et commentaires généraux :*

1°) *Faible proportion des échecs* dans les groupes I et II quelle que soit la thérapeutique utilisée. Il s'agit de tuberculoses récentes chez qui l'antibiotique est utilisé soit comme premier traitement, soit comme relais.

— 3 échecs sur 11, groupe I avec Néomycine pure ;
— 4 échecs sur 19, groupe II avec Néomycine pure ;
— 6 échecs sur 30, groupe II avec Néomycine plus un autre antibiotique en aérosol.

*Dans ces mêmes groupes, les résultats excellents forment une bonne proportion :*

— 2 sur 11 dans le groupe I avec Néomycine pure ;
— 3 sur 19 dans le groupe II avec Néomycine pure ;
— 11 sur 30 dans le groupe II avec Néomycine plus un autre antibiotique en aérosol.

Donc, dans ces deux groupes, qu'on emploie la Néomycine seule ou associée, on obtient un pourcentage voisin de bons résultats.

2°) *Dans le groupe III,* tuberculeux chroniques invétérés, la proportion d'échecs est beaucoup plus importante et nous obtenons davantage de résultats médiocres que de bons résultats.

Toutefois, les meilleurs résultats se trouvent lorsqu'on utilise une association active et par voie générale. Cependant, la Néomycine pure montre, ici aussi, un intérêt incontestable.

3°) *Dans le groupe IV,* la proportion des échecs étant la même dans chaque série, il ne nous reste qu'à rappeler notre observation très probante : à elle seule elle permet d'affirmer une action réelle de la Néomycine en aérosols sur une tuberculose gravissime.

Nous terminerons ce paragraphe des « résultats en fonction de la thérapeutique employée » par :

d) *De quelques associations nouvelles en aérosolthérapie :*

La toxicité ou l'intolérance des nouveaux antibiotiques, mis à la disposition du pneumo-phtisiologue nous ont conduits à envisager l'association de ces nouvelles drogues à la Néomycine par voie d'aérosols. C'est ainsi que nous avons utilisé, chez quelques-uns de nos malades, l'association Néomycine/Viomycine.

Nous voudrions donner un bref aperçu de ces nouvelles associations.

Trois observations d'association Néomycine/Viomycine :

OBSERVATION N° 698. — M. LAU..., 73 ans.

Vieille tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse du lobe supérieur gauche, associée à une artérite des membres inférieurs. Ce malade était déjà résistant à tous les antibiotiques lorsqu'on pratiqua chez lui, pendant trois mois, l'association Néomycine/Viomycine en aérosols, sans meilleur résultat. Chez cet invétéré du groupe III, le résultat est un échec. Le malade décéda quelques temps après d'ailleurs.

OBSERVATION N° 439. — Mme MO... FO...

Jeune femme de 28 ans, tuberculeuse chronique, chez qui un traitement antituberculeux classique avait amené les résultats suivants (Août 1955) :

— température normale,
— Vitesse de sédimentation 12/30,
— Poids : 48 kgs.
— B.K. ++
— Radio : géode du sommet droit.

A partir du 1er Août, on institua chez cette malade, à titre de relais, une série d'aérosols Néomycine/Viomycine alternés : 4 par jour.

Au début du traitement, l'état général continue à s'améliorer : la température est normale, le poids augmente jusqu'à 53 kgs.

Au 1er Novembre, reprise des phénomènes inflammatoires, la fièvre devient oscillante, et au 1er Décembre, lorsqu'on cesse le traitement, le bilan montrait une légère aggravation : Vitesse de sédimentation 35/63 ; poids revenu à 48 kgs, ; B.K. +++.

Par contre, une image radiologque inchangée. Donc, amélioration passagère sous l'influence du traitement qui devient inefficace au bout de trois mois.

OBSERVATION N° 1.712. — LAIB...

Arabe de 50 ans, originaire d'Afrique du Nord, classé dans le groupe II, chez qui, à titre de relais, un mois de cette asociation a été un échec.

La Néomycine est alors utilisée seule et donne un résultat + dès la fin du 2e mois de traitement.

*En conclusion :*

Cette association a été essayée chez deux très mauvais cas et chez un cas où son emploi était justifié ; elle semble peu active, peu efficace, mais une expérimentation plus large serait utile.

B) - INTERPRÉTATION EN FONCTION DE LA DURÉE DU TRAITEMENT :

Quatre possibilités s'offrent à nous pour juger de l'efficacité d'un traitement, en fonction de sa durée :

1) Etudier les différentes courbes de dispersion des résultats : +++, ++, + ou 0, en fonction d'un barème chronologique, 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an et plus.
2) Etudier l'évolution des résultats d'une série de 124 cas à un an d'intervalle.

3) Enfin, voir si des séries répétées à un certain temps d'intervalle obtiennent des résultats semblables, meilleurs ou plus mauvais.

4) Et voir les variations des résultats selon la durée à l'intérieur d'une même thérapeutique.

Nous étudierons successivement ces quatre possibilités.

1°) *Les courbes de dispersion des résultats en fonction du temps.*

A) *Tableau global :*

*a*) - Si nous dressons un tableau global des résultats en fonction de la durée du traitement, nous devons rassembler les résultats d'importance égale et les grouper. Pour donner une idée de l'importance réelle du facteur temps, il faut donner, non pas les chiffres absolus de ces résultats par rapport à nos 199 cas, mais le rapport des résultats au bout d'un certain temps, par rapport à l'ensemble des cas de même importance.

Nous devons donc donner ces résultats sous forme de pourcentage, qui nous donne les courbes suivantes :

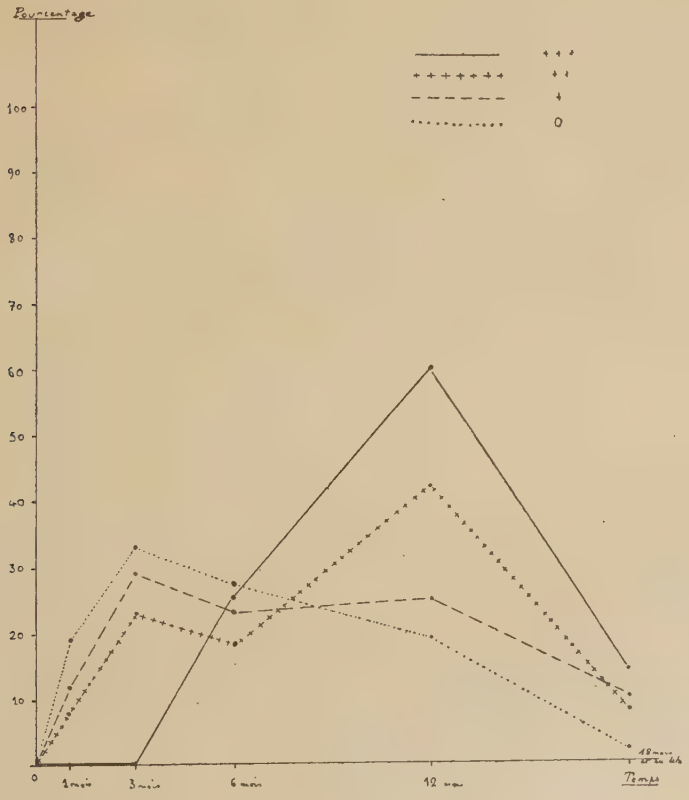

TABLEAU DE DISPERSION DES RESULTATS EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

(1) *TABLEAU EN CHIFFRES ABSOLUS :*

| Résultats | + + + | + + | + | 0 |
|---|---|---|---|---|
| de 3 semaines à 1 mois | 0 | 3 | 6 | 16 |
| de 1 à 3 mois | 0 | 9 | 14 | 28 |
| de 3 à 6 mois | 7 | 7 | 11 | 23 |
| de 6 à 12 mois | 17 | 16 | 12 | 16 |
| + de 12 mois | 4 | 3 | 5 | 2 |
| Total | 28 | 38 | 48 | 85 |

(2) *TABLEAU EN POURCENTAGES (Cf. Courbes) :*

| Résultats | + + + | + + | + | 0 |
|---|---|---|---|---|
| de 3 semaines à 1 mois | 0 % | 8 % | 12 % | 18,8 % |
| de 1 à 3 mois | 0 % | 23 % | 29 % | 33 % |
| de 3 à 6 mois | 25 % | 18 % | 23 % | 27 % |
| de 6 à 12 mois | 60 % | 42 % | 25 % | 18,8 % |
| + de 12 mois | 14 % | 8 % | 10 % | 2 % |
| Total | 100 % | 100 % | 100 % | 100 % |

*b*) Commentaires. — Ces 4 courbes montrent :

1° - que la majorité des échecs surviennent dans les six premiers mois : ceci est explicable, en effet, car tout d'abord on laisse rarement persister un état d'échec apparent au delà du quatrième mois de traitement (et si nous avons le chiffre 18 % d'échecs entre 6 et 12 mois, nous pouvons vérifier qu'il s'agit de malades invétérés, chez lesquels les autres traitements n'agissent pas mieux). Par ailleurs, les 18 % d'échecs après un traitement de trois semaines à un mois s'expliquent parce qu'après une telle durée, le traitement n'a pas eu, en général, le temps d'agir et parce que les malades s'enfuient.

2° - que la majorité des très bons résultats sont obtenus après une

durée de traitement entre 6 mois et 1 an (60 % des résultats + + +). Un quart, cependant, de ces très bons résultats, sont obtenus au bout d'un laps de temps de 3 à 6 mois.

3° - que le pourcentage élevé des résultats bons (+ +) et assez bons (+) au cours des trois premiers mois n'est pas pour nous étonner : cette très importante proportion (23 et 29 %) représente le tremplin du gros clocher à 60 % des résultats excellents (+ + +). Les résultats bons, et assez bons au cours des 3 ou 4 premiers mois ayant beaucoup plus de chance de donner des résultats excellents au bout de 6 à 12 mois. A ce sujet, la comparaison que nous ferons tout à l'heure d'une série de 124 cas, à presqu'un an d'intervalle, est significative.

4° - Notons, enfin, que des résultats bons ou assez bons peuvent se maintenir ou s'obtenir par la patience : ce qui explique les 42 % au bout de 12 mois, des résultats bons et la persistance à 25 % des résultats assez bons au bout d'un même temps.

B) *Etude de détails :*

L'étude en fonction du temps pour chaque groupe est intéressante, mais ne nous apprend pas grand chose de plus que le graphique global. C'est une simple vérification partielle du graphique ; pour les groupes I et II, nous voyons les meilleurs résultats bien groupés dans les cases 3 à 6 et 6 à 12.

Pour le groupe III l'importante proportion des échecs ne surprend pas dans le traitement de brève durée comme dans ceux de longue haleine.

Pour le groupe IV, le petit nombre de cas et leur dispersion ne nous amène pas à des conclusions valables. Soulignons, toutefois, que le cas de M^me^ SU..., Obs. N° 1249, obtient un résultat excellent au bout de 14 mois de traitement (p. 75).

C) *Conclusion :*

Concluons que cette courbe, pour si séduisante qu'elle soit, ne constitue à peine qu'un reflet de la réalité, car :

1) - Il est évident que les résultats de 1 mois et la majorité des moins de 3 mois ne se traduisent que par des résultats cotés +, exceptionnellement par + +, car il faut juger de l'efficacité de la thérapeutique pendant un certain temps pour savoir si on la continue ; c'est ce qui explique aussi la fréquence des 0 dans ces séries.

2) - La prolongation d'un résultat + + au delà de 6 mois, nous l'avons vu, peut donner lieu au phénomène de « plafonnement », l'observation étant alors cotée échec.

Beaucoup plus intéressante sera l'étude concrète d'une série de 124 cas suivie à un an d'intervalle.

2°) *Evolution dans le temps d'une série de 124 cas :*

Il s'agit de la série de 124 cas présentés par le Docteur DUMON, Mme DUMON-LEGRE, M. TARANGER et B. GABRIEL à la Société de la Tuberculose, en juin 1957 (45).

*a*) Nous comparerons en 2 tableaux les différences entre les résultats à presqu'un an d'intervalle et nous expliquerons le pourquoi de ces différences, 17 malades ayant continué le traitement après le 1er mai 1957.

*ETAT AU 1er MAI 1957 :*

| | I | II | III | IV | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Echecs | 2 | 5 | 44 | 7 | 58 |
| Favorables | 10 | 24 | 25 | 7 | 66 |
| + + + | 2 | 3 | 3 | 1 | 9 |
| + + | 3 | 13 | 5 | 0 | 21 |
| + | 5 | 8 | 17 | 6 | 36 |
| TOTAL | 12 | 29 | 69 | 14 | 124 |

*ETAT AU 1er MARS 1958 :*

| | I | II | III | IV | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Echecs | 3 | 6 | 45 | 7 | 61 |
| Favorables | 9 | 23 | 24 | 7 | 63 |
| + + + | 5 | 8 | 3 | 1 | 17 |
| + + | 2 | 8 | 10 | 0 | 20 |
| + | 2 | 7 | 11 | 6 | 26 |
| TOTAL | 12 | 29 | 69 | 14 | 124 |

*b*) Explication :

1) - Le rapport échecs/résultats favorables s'est aggravé au détriment des résultats favorables.

2) - Notons cependant que le nombre des guérisons définitives a doublé (9 à 17).

3) - Etudions d'un peu plus près l'évolution de ces cas :

— *Dans le Groupe I :*

Un cas coté + s'est arrêté de s'améliorer au bout de 3 mois de traitement : on dit alors qu'il « plafonne ». C'est le cas de l'observation N° 3349, M^me^ RO.../PR... déjà décrit page 83.

Deux cas + et un cas + + sont devenus excellents après une durée de traitement de 9 mois et 12 mois et demi pour les cas +, et de 7 mois pour le cas + +.

— *Dans le Groupe II :*

Un cas (Obs. 3011 - M. CAM...), après avoir été traité pendant 12 mois par des aérosols de Néomycine pure avait obtenu un résultat + + quand il se mit à « plafonner ».

Par contre, 4 résultats + + et un + sont devenus excellents, portant ainsi leur nombre à 8.

Dans tous ces cas, ces résultats ont été obtenus par des aérosols de Néomycine-Isoniazide, après une durée variant entre 6 et 14 mois.

— *Dans le Groupe III :*

Trois cas se sont aggravés, passant d'un résultat favorable à un résultat défavorable.

L'Obs. N° 1456 - M. GIC... qui, traité par l'association Néomycine - I.N.H. en aérosols pendant 4 mois, avait obtenu un résultat +, mais la prolongation de ce traitement et, par ailleurs, la reprise d'un éthylisme considérable, entraînèrent, au cours des 4 mois suivants, une véritable aggravation.

Les 2 autres observations concernent 2 malades qui avaient obtenu, après respectivement 14 mois et 4 mois d'aérosolthérapie Néomycine + I.N.H., les résultats + + + et +, mais que la prolongation du traitement ne permit pas de conserver.

Dans les échecs déjà confirmés, nous devons noter l'aggravation manifeste de seulement 5 cas pour avoir voulu continuer encore un peu (2 à 5 mois) notre traitement.

Par contre, malgré le caractère invétéré de cette forme de tuberculose, nous avons transformé :

Des échecs en résultats + :

— l'un chez un éthylique invétéré (Obs. N° 3281 - M. PO...), chez qui une première série de traitement par les aérosols de Néomycine pure n'avait donné aucun résultat mais chez qui une deuxième cure entraîna un effet net au bout de 4 mois.

— l'autre chez un jeune tuberculeux à forme traînante et multi-excavée chez qui aucun antibiotique n'agissait. L'adjonction, à son traitement général, d'aérosols de Néomycine entraîna un vraiment bon résultat (+ +). (Obs. N° 3251 - M. CHAR...). Cf. p. 68 et 97-98.

Par ailleurs, 4 résultats + se transformèrent en résultats + +, après un traitement total, de durée allant en moyenne de 6 à 11 mois, et un résultat + + devient excellent au bout de 9 mois de traitement par aérosols de Néomycine pure.

— *Dans le Groupe IV :*

Aucune modification.

*c)* Commentaires :

L'étude de cette série confirme le fait qu'un traitement une fois commencé doit être poursuivi un minimum de trois mois.

Au delà, la prolongation du traitement semble bénéfique dans la plupart des cas. Le fait de « plafonner », s'il constitue statistiquement un échec, est en réalité un phénomène commun à tout traitement antibiotique et, si nous ne pouvons l'éviter, du moins devons-nous le guetter pour éviter que la roue se mette à tourner en sens inverse, et pour passer à temps le malade à un autre traitement. L'habitude de la radiographie et de la vitesse de sédimentation mensuelle sont suffisantes pour déceler à temps le fameux « plafonnement ».

Nous avons, jusqu'à présent, fait intervenir dans la discussion du facteur temps, uniquement des statistiques, donc des chiffres.

Si ces chiffres donnent à nos classements un caractère objectif incontestable, il est nécessaire, pour bien peser les diverses possibilités d'activité d'un traitement dans le temps, d'en venir à l'étude des observations, à l'étude du cas. En prenant quelques exemples, nous allons voir :

1) - La variation de l'action antibiotique au cours d'une même cure ;

2) - La variation de cette action au cours de cures distantes dans le temps.

3°) *Etude de quelques exemples de la variation de l'action antibiotique en fonction du temps.*

I. — *Variation de l'action antibiotique au cours d'une même cure :*

Nous avons déjà vu quelques exemples en étudiant notre série de 124 cas, car c'est grâce au recul de près d'un an que nous pouvions vérifier ces variations.

*a)* Nous donnerons un exemple où la variation est constituée par une amélioration nette :

OBSERVATION N° 3.332. — M^me^ CAU... GI..., âgée de 70 ans.

Cette malade est entrée le 30 Mars 1956 dans le service, pour amaigrissement important, expectoration muco-purulente, dyspnée et toux importantes, sans fièvre importante. A la radiographie, cavité rétro-claviculaire droite, du volume d'une mandarine, associée à un infiltrat du lobe supérieur droit ulcéré.

A l'entrée, poids : 37 kg. 400 ; température normale, sauf un petit clocher. B.K. + ; V.S. 57/72.

A partir du 3 Avril 1956, le traitement consiste en deux aérosols quotidiens de Néomycine.

Un mois après, désinfiltration de la lobite, mais apparition d'un niveau liquide. La bacilloscopie devient négative en Mai 1956.

Pendant six mois, la caverne se remplit et se vide alternativement, mais, dans l'ensemble, le volume de la cavité diminue légèrement.

Au mois de Décembre 1956, la cavité se voit encore bien, rétro-claviculaire avec niveau liquide.

En Janvier 1957, fermeture de la caverne avec rapidité, après neuf mois de traitement en tout. B.K. négatifs, V.S. 8/21.

En résumé, ce cas présente une évolution en deux temps comme on en rencontre d'ailleurs dans quelques-unes de nos observations :

— un premier temps d'efficacité minime pendant six mois,

— un deuxième temps où, brusquement, en deux mois, l'efficacité du traitement devient très importante, justifiant les ++ de la classification. Actuellement, cette malade a été perdue de vue.

*b*) Voici un exemple de variation dans le sens de l'aggravation :

OBSERVATION N° 3.667. — M. BES... (Cf. p 69).

Jeune algérien de 27 ans, présentant une tuberculose bronchopneumonique, chez lequel la Néomycine fut employée associée aux aérosols mixtes (I.N.H. + Strepto) comme relais du traitement général. Pendant les quatre premiers mois du traitement, le résultat fut bon (++ de notre classification), son efficacité pouvant être mise à égalité avec le traitement général. Au bout de ces quatre mois, les résultats obtenus par cette méthode commencèrent à « plafonner », et au bout de quatre autres mois, on dut revenir à un traitement plus actif (perfusions triples et Delta-cortisone).

*c*) Après avoir donné 2 observations-types, voyons comment se répartissent les aggravés par rapport à la poursuite du traitement. Il est, en effet, inutile d'épiloguer sur les améliorations progressives puisque ce doit être la règle d'évolution vers la guérison. Comme nous le disions plus haut, bon nombre de + ou de ++, au bout de 3 à 4 mois, se transforment en ++ ou en +++ au bout de 6 à 12 mois de traitement.

Par contre, nous insisterons un peu plus sur les aggravations et nous indiquerons les durées au bout desquelles elles sont survenues.

Eliminons tout d'abord les cas de quelques aggravés d'emblée (la durée du traitement n'excédant pas 3 mois). Ces cas sont au nombre de 7, dont :

— 1 cas au troisième mois,
— 2 cas après 2 mois de traitement,
— 3 cas après 1 mois et demi de traitement,
— 1 cas après 1 mois.

Pour ces cas, on ne peut dire que c'est la poursuite du traitement qui les a aggravés, ce traitement étant manifestement inefficace.

Les autres cas concernent des malades chez lesquels l'aggravation s'est produite, soit à partir de résultats positifs variables mais déjà acquis, soit à partir de résultats nuls pendant un mois ou deux.

Dans les premiers de ces cas, nous n'avons que 2 aggravations vraies : l'une à partir d'un résultat + obtenu après 4 mois de traitement, mais que la poursuite du traitement, ainsi d'ailleurs qu'un éthylisme inconsidéré, amenèrent à l'aggravation vraie (M. FA... - N° 3268), l'autre, vieux marin breton, ayant obtenu un résultat passable (+) au bout de 2 mois, s'aggrava malgré un traitement général associé, après 5 à 6 mois de prolongation du traitement, associé ici aussi à un éthylisme massif (M. GI... - N° 1456). Les autres (6 cas) sont de simples « plafonnements » comme nous en avons déjà décrits.

Dans les seconds de ces cas, l'aggravation s'est faite à partir d'un résultat nul. Ces cas sont au nombre de 6 et cette aggravation s'est produite au bout de 3 mois 1/2 à 8 mois. Signalons que sur ces 15 cas aggravés :

1 seul était soumis au traitement général associé ;

7 étaient traités par aérosols de Néomycine associée à un autre antibiotique ;

7 n'étaient traités que par des aérosols de Néomycine pure.

L'aggravation semble le fait de l'insuffisance thérapeutique des aérosols.

Cependant, en comparaison avec le total des cas classés (199), nous voyons que la proportion des véritables aggravations, par suite de la poursuite de ce traitement (14 cas), est bien faible.

II. — *Variation de l'action antibiotique au cours de cures successives :*

Nous en avons déjà cité quelques cas au passage, lorsque nous avons étudié les possibilités de groupage des malades. Voyons quelques-unes de ces observations de plus près. Signalons de suite que, souvent, au cours de 2 cures successives, nous avons obtenu le même résultat, sans modification du traitement. C'est le cas de :

M. CH..., N° 1.986. — *GROUPE IV :*

Première série de sept mois d'aérosols de Néomycine pure, résultat + ; deuxième série de trois mois de Néomycine pure, série commencée trois mois après l'arrêt de la première : même résultat.

M. FA..., N° 3.302. — *GROUPE II :*

Première série de Néomycine pure pendant dix mois et demi avec résultat ++ ; deuxième série avec le même traitement pendant quatre mois et demi : même résultat. Cette deuxième série a été entreprise sept mois après l'arrêt de la première.

M. P... P..., N° 3.282. — *GROUPE II :*

Première série de Néomycine pure pendant trois mois et demi ; deuxième série de quatorze mois, commencée trois mois après la fin de la première, avec le même résultat +.

M. FRE..., N° 3.497. — *GROUPE IV :*

Deux séries d'aérosols de Néomycine + I.N.H., l'une d'un mois, la seconde de six mois, deux mois après la première. Résultat identique +.

Nous n'avons à déplorer qu'un seul cas où, alors qu'une première cure avec des aérosols de Néomycine pure avait amené en deux mois un résultat +, la deuxième cure un an et demi après se solda par un échec (1 mois et demi seulement de traitement).

Il s'agissait d'un malade de 44 ans présentant un infiltrat nodulaire sous-claviculaire droit, M. LEL... - N° 3326.

Par contre, nous avons deux cas où, au cours de cures successives, nous avons pu noter une amélioration de l'efficacité. Ces deux malades ont bénéficié de 2 ou 3 cures successives, dont nous allons passer en revue rapidement les modalités et les résultats :

M. PIR..., N° 3.198 :

Homme de 50 ans, malade depuis Septembre 1953, présentant une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse bilatérale et extensive. Il a déjà reçu au cours de ses divers séjours, toute l'antibiothérapie classique, y compris la Viomycine, quand, en 1955, on lui institue un traitement par aérosols de Néomycine pure : 2 par jour. Au bout de deux mois de ce traitement fait à domicile, il était nécessaire de reprendre ce malade à l'hôpital à cause d'une aggravation évidente pour laquelle il reçut, pendant cinq mois, une antibiothérapie intraveineuse. A l'arrêt de son traitement intraveineux, il fut pris en relais par deux aérosols quotidiens de Néomycine pure. Au bout de trois mois de ce traitement, l'amélioration clinique était bonne, mais l'amélioration radiologique n'était qualifiée que d'une +. Le traitement fut alors poursuivi encore sept mois, mais l'amélioration radiologique, très lentement progressive, ne donna pas lieu à une meilleure appréciation (demeurant +).

M. CHAR..., N° 3.251 :

Jeune homme de 26 ans, ancien tuberculeux, ayant une tuberculose actuelle type poly-excavée. Il a reçu, lui aussi, tous les antibiotiques (Cf. Obs. page 68) quand on lui essaie les aérosols de Néomycine pure (Février 1956). Au bout de trois mois, si le résultat clinique est satisfaisant (prise de poids de 6 kgs), l'état radiologique demeure stationnaire et son résultat noté : 0. Six mois plus tard, après un essai à la Cyclosérine dans l'intervalle, on reprend 4 aérosols quotidiens de Néomycine associés à la Pénicilline et à la Tifomycine dans les aérosols. Au bout de six mois de ce traitement, le malade avait perdu 5 kgs, ses B.K. étaient positifs et son état radiologique n'avait pas été modifié. Résultat noté : 0 (Juin 1957). En Septembre 1957, un traitement plus actif est repris. Les aérosols de Néomycine sont associés à de la Delta-cortisone et à 1 g. de Streptomycine intramusculaire quotidien, puis, plus tard, à du P.A.S. en intraveineux. Au bout de six autres mois, le résultat de ces divers médicaments était noté : ++.

FIG. n° 24 : M. CHAR... - N° 3.251
*Radiographie pulmonaire* — Septembre 1957

FIG. n° 25 : M. CHAR... - N° 3.251
*Radiographie pulmonaire* — Mars 1958

Donc, pour ce qui est de la répétition, à intervalles variables, d'une même thérapeutique, nous voyons que hormis un cas d'aggravation (sous courte durée thérapeutique, il est vrai), nous avons toujours obtenu des résultats positifs au moins égaux entre ces diverses séries.

En conclusion de ce paragraphe sur la durée du traitement, l'innocuité de l'antibiotique par cette voie d'administration aidant, les heureux résultats obtenus par la prolongation de ce traitement laissent à penser qu'à la condition de bien suivre les malades par la clinique et la radiologie, il y a tout intérêt à laisser le tuberculeux bénéficier du maximum de durée de la cure, entre 6 et 12 mois, et le renouvellement itératif des cures d'aérosols étant indiqué dans les invétérés à titre de relais au cours d'une antibio thérapie intraveineuse, par exemple.

C) - INTERPRÉTATION EN FONCTION DU TERRAIN :

La discussion entreprise sous ce titre doit être menée en entendant sous le nom de terrain, toutes les circonstances dans lesquelles a été prescrit ce nouveau traitement, qu'il s'agisse des circonstances anatomo-cliniques, des circonstances thérapeutiques (traitements antérieurs) ou des circonstances évolutives, ces dernières nécessitant non seulement un pronostic particulier, mais aussi des traitements appropriés.

Nous ferons cette étude sous 5 rubriques :

1. - *Etude en fonction de la forme de la tuberculose,*
2. - *Etude en fonction de l'évolutivité,*
3. - *Etude en fonction des traitements antérieurs,*
4. - *Etude en fonction de l'association aux hormones anti-inflammatoires,*
5. - *Etude d'une possibilité de cet antibiotique à titre de traitement pré-opératoire des lésions tuberculeuses.*

1° - *Etude en fonction de la forme de la tuberculose :*

Nous n'insisterons pas sur l'influence de la forme anatomique, sur les divers heurs de cette thérapeutique. Une nouvelle classification basée sur les lésions anatomiques n'aboutirait qu'à compliquer inutilement les idées. Toutefois, certains rappels semblent utiles. C'est ainsi que nous avons à passer en revue :

1) son action sur les tuberculoses récentes, c'est-à-dire les tuberculoses de primo-infection, en général secondaires à des adénopathies médiastinales, les localisations lobaires unilatérales, ou rechutes survenant après plus de 5 ans.

2) son action sur les tuberculoses ulcéro-caséeuses banales qui constituent d'ailleurs la grosse majorité des cas.

3) son action sur les tuberculoses gravissimes, entendant par là les bronchopneumonies et miliaires, les tuberculoses avancées du diabétique et les poumons détruits.

Cette triple distinction correspond, en effet, aux groupes I, II, III et IV que nous avons présentés dans les critères d'étude et auxquels nous nous sommes référés dans cette étude. Le groupe I et le groupe II comprenant les tuberculoses récentes, le groupe III correspond aux tuberculoses ulcéro-caséeuses banales, le groupe IV aux gravissimes.

Nous nous bornerons à vérifier l'action globale dans les tuberculoses récentes. Si nous groupons, en effet, les groupes I et II, nous voyons qu'il s'agit bien du meilleur terrain bénéficiant de l'aérosolthérapie.

Nous avons ainsi :

83 cas en tout (15 du Gr. I et 68 du Gr. II), répartis en :

— 18 échecs, et

— 65 résultats favorables, eux-mêmes représentés par :

— 21 + + +

— 24 + +

— 20 +

Et signalons que sur 21 succès + + +

5 sont dus à la Néomycine pure,

12 sont dus à l'association à un autre antibiotique en aérosol,

4 sont dus à l'association au traitement général.

De même pour les 24 + +

8 sont dus à la Néomycine pure,

6 sont dus à l 'association en aérosol,

10 sont dus à l'association au traitement général.

Et pour les 20 succès +

10 sont dus à la Néomycine pure,

7 sont dus à l'association en aérosol,

3 sont dus à l'association au traitement général.

Nous ne détaillons pas les diverses influences de l'éthylisme ni du diabète. Bornons-nous à faire remarquer que nombre de nos tuberculeux invétérés sont des éthyliques ; quant à l'association diabète et tuberculose, le pronostic est celui des tuberculoses gravissimes.

2° - *Etude en fonction de l'évolutivité :*

Nous nous occuperons, ici, de formes à fort potentiel évolutif ; les tuberculoses parenchymateuses primo-tertiaires, secondaires à une primo-infection gravissime.

Dans notre statistique, nous en possédons 4 cas : ils présentaient tous les quatre l'association radio-clinique : adénopathie médiastinale et infiltrat dans le territoire correspondant.

Le traitement nous a paru particulièrement actif, mais à condition d'employer certaines précautions, c'est-à-dire de ne l'employer que comme relais après un traitement général assez fort.

L'OBSERVATION N° 3.633 : M. BEN... est démonstrative :

Adolescent de 19 ans, Nord-Africain, malade selon lui depuis quelques

Fig. n° 26 : M. BEN... - N° 3.633
*Radiographie pulmonaire* — 16 Janvier 1957

Fig. n° 27 : M. BEN... - N° 3.633
*Radiographie pulmonaire* — 31 Janvier 1957

FIG. n° 28 : M. BEN... - N° 3.633
*Radiographie pulmonaire* — Avril 1957

FIG. n° 29 : M. BEN... - N° 3.633
*Radiographie pulmonaire* — Juillet 1957

jours, présentant un complexe médiastino-parenchymateux (apical gauche) avec une excavation apparaissant au sein de l'infiltration. Le traitement consista alors en 4 aérosols de Néomycine associée à 6 comprimés de Rimifon et 1 g. 50 de Streptomycine. Au bout d'un mois, le traitement général fut arrêté et seuls les aérosols furent continués. Ils aboutirent à la guérison complète en six mois. Ce malade travaille actuellement (voir clichés de 26 à 29).

Dans les autres cas, le résultat fut aussi très bon et obtenu de la façon suivante :

**OBSERVATION N° 3.699. — M^lle BUT...**

Jeune fille de 13 ans, présentant une volumineuse adénopathie médiastinale entraînant un trouble important de la ventilation, opacité dans laquelle siégeait un infiltrat. Elle fut traitée d'abord par un traitement général pendant un mois et demi. Devant l'amélioration commençante, le traitement consista en relais par des aérosols de Néomycine associée à de l'I.N.H. par la même voie. Le résultat fut la guérison radiologique au bout de onze mois (voir clichés de 30 à 32).

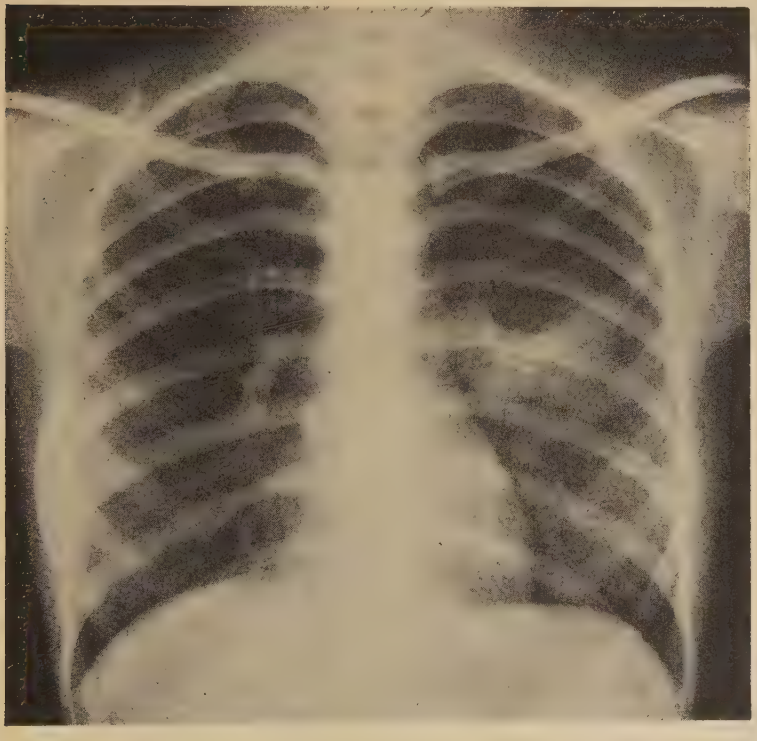

Fig. n° 30 : M^lle BUT... - N° 3.699
*Radiographie pulmonaire* — Janvier 1957

FIG. n° 31 : M^lle BUT... - N° 3.699
*Radiographie pulmonaire* — Mars 1957

FIG. n° 32 : M^lle BUT... - N° 3.699
*Radiographie pulmonaire* — Septembre 1957

Les deux autres cas (Obs. N° 3562 et N° 3839), présentaient une tuberculose primo-tertiaire, mais avec présence d'une tuberculose bronchique vraie et patente. Leur traitement un peu différent nous oblige à en reparler à la 3e partie.

3° - *Interprétation en fonction de l'étude des thérapeutiques antérieures.*

Nous nous sommes déjà servi, pour former les groupes qui sont la base de notre classification, de notions concernant l'évolution antérieure des malades et les circonstances dans lesquelles a été appliquée l'aérosolthérapie.

Nous nous bornerons à donner ici quelques détails complémentaires sur les traitements antérieurs et leurs résultats pour un certain nombre de nos malades qui en avaient bénéficié.

Précisons, en effet, que chez 57 de nos malades, la Néomycine a été utilisée comme traitement d'emblée, qu'elle ait été employée seule (groupe I) ou en association avec d'autres antibiotiques (par aérosol également ou par voie générale) et ceci correspond à des malades des trois autres groupes. Sur ces 57 cas, en effet, 17 sont des malades du groupe III, c'est-à-dire qui ont plus de 2 ans d'évolution ou qui sont les « invétérés » ; ces 17 malades ont été traités d'emblée parce que :

— 7 parmi eux sont des invétérés plus ou moins évolutifs, plus ou moins disciplinés. se soignant plus ou moins bien et présentant une tuberculose ulcéro-caséeuse chronique, et dont le traitement antérieur nous est plus ou moins connu et précisé ;

— 10 cas sont des rechutes vraies chez des malades guéris ou tout au moins bien stabilisés depuis environ 5 ans, dont deux après intervention chirurgicale (un extra-pleural à billes et une thoracotomie).

Et les résultats globaux sont :

18 échecs dont 3 aggravations vraies.

39 résultats favorables dont :

— 9 + + +
— 15 + +
— 15 +

Les 142 malades n'ayant pas reçu le traitement par la Néomycine en aérosol d'emblée se répartissent en deux groupes, suivant le mode de traitement pratiqué antérieurement :

— D'une part, 53 cas où la Néomycine a été utilisée à titre de relais après un traitement antérieur comprenant, soit une cure d'aérosolthérapie par les antibiotiques classiques (Streptomycine et I.N.H.), soit une cure d'antibiothérapie générale « starter » mais inférieure à une durée de six mois. Ils comprennent, en outre, 17 malades du groupe III répartis en : 11 anciens tuberculeux plus

ou moins bien traités jusqu'à présent et 6 rechutes vraies dont 3 après des interventions chirurgicales (2 extra-pleuraux et 1 thoracotomie) et un après un pneumothorax.

— D'autre part, 78 cas traités pendant plus de 6 mois par le traitement général. (Nous éliminerons 11 cas considérés comme ininterprétables à cause d'une variété trop grande des traitements successifs, à cause de l'indiscipline ou à cause de la trop grande fréquence des rechutes). Sur les 78 cas restants, l'aérosolthérapie fut utilisée soit à titre de « relais », soit comme « un traitement de plus », après que ces malades aient reçu une antibiothérapie générale pendant une durée égale ou supérieure à 6 mois. Notons que 23 de ces cas dépassent les 3 années de traitement par voie générale, totalisant des quantités importantes d'antibiotiques (200 à 300 g. de Streptomycine, 100 à 150 perfusions de P.A.S. pur, ou même des trois antibiotiques : P.A.S. + Streptomycine + I.N.H.) mais qui présentaient au départ des lésions extrêmement étendues (infiltrat bilatéraux multi-excavés, cavernes s'étendant dans la totalité des deux plages, formes nodulaires disséminées, épanchement pleural purulent associé) et où diverses interventions médico-chirurgicales (5 cas où furent pratiqués des extra-pleuraux et pour 3 de ceux-ci associés à un pneumo-thorax simple, 1 cas de phrénicectomie et enfin 1 cas de pneumothorax isolé), n'avaient pas empêché l'évolution de s'aggraver. Complétons en disant que, 11 de ces 23 malades avaient plus de cinq ans d'évolution.

Comment ces 142 malades avaient-ils réagi aux traitements antérieurs ? Comment ont-ils réagi au traitement par la Néomycine ?

Voyons ces propositions suivant les deux séries : les 53 chez qui ce traitement a été utilisé à titre de relais et les 78 ayant reçu plus de 6 mois de traitement général.

1° - Chez les 53 cas « relayés » :

a) *Comment ont-ils réagi au traitement antérieur ?*

La majorité a bien réagi (48 malades sur 53), et nous ne comptons que 5 insuffisances de réponses :

— 3 échecs (résultats nuls) : 1 après 9 mois de traitement général irrégulier par Streptomycine intramusculaire et I.N.H. per os ; les 2 autres après aérosolthérapie préalable (1 par l'I.N.H., 1 par la Viomycine).

— 1 cas où, après un bon résultat obtenu par 150 g. de Streptomycine et une centaine de perfusions de P.A.S., le malade se mit à plafonner.

— 1 aggravation vraie après 2 mois 1/2 de Viomycine.

Sur les bons résultats :

— 29 malades ont réagi de façon très satisfaisante,

— 2 étaient presque guéris,

— 17 avaient réagi de façon correcte mais un peu lente.

b) *Quel était le traitement antérieur ?*

Pour les deux malades pratiquement guéris :

— 1 l'était après un an d'aérosolthérapie subcontinue (cloche d'I.N.H.), M. NE..., N° 1090), mais ne parvenait plus à faire de progrès ;

— l'autre après 6 mois de P.A.S. intraveineux et de Streptomycine en intramusculaire (M^me^ GUE..., N° 3808).

Pour les 29 améliorations bonnes :

— 10 étaient obtenues après 2 à 3 mois de traitement général (30 à 80 g. de Streptomycine, 50 à 90 perfusions triples).

— 13 par un traitement mixte, aérosols et traitement général. Durée moyenne : 5 mois, allant de 2 à 12 mois.

— 6 par aérosolthérapie pure avec les antibiotiques classiques pendant une durée moyenne de 6 mois (4 à 10 mois).

Pour les 17 améliorations « passables », nous en avons :

— 4 par le traitement général pendant une durée très variable (de 1 à 30 mois).

— 4 par la thérapeutique mixte : durée moyenne 4 mois.

— 9 par l'aérosolthérapie pure : durée moyenne 2 à 3 mois.

c) *Comment ont-ils réagi à la Néomycine ?*

— *Que sont devenus les échecs ?*

Celui qui avait mal réagi au traitement général, irrégulièrement suivi, se met à « plafonner » après avoir fait ses aérosols pendant 15 mois (M. CAM..., N° 3011 - Obs. Cf. page 93).

Les deux échecs après aérosols, se confirment après Néomycine.

L'échec obtenu par Viomycine en aérosol voit l'état pulmonaire s'améliorer légèrement, il est vrai, mais indubitablement, après aérosols de Néomycine et d'I.N.H. pendant 3 mois (M. PAN..., N° 3283).

Le malade qui s'était mis à « plafonner » après avoir reçu un traitement général pendant 6 mois, obtient un résultat magnifique (+ + +) grâce à 10 mois d'aérosolthérapie combinée (Néomycine, I.N.H. et Streptomycine en aérosols). (M. BOS..., N° CL 18).

— *Que sont devenus les résultats voisins de la guérison ?*

Chez le premier (NEE..., N° 1090) qui « plafonnait », cinq mois de traitement par des aérosols de Néomycine pure ont permis la reprise du processus de guérison.

Chez l'autre, trois mois de Néomycine associée à de l'I.N.H. en aérosol (traitement toujours en cours) ont continué l'action antibiotique, un peu plus lentement toutefois (M^me^ GUE..., N° 3808).

— *Que sont devenus les améliorations bonnes ?*

Chez les 10 obtenues par le traitement général :

— 4 (1 par la Néomycine pure, 3 par aérosolthérapie mixte), ont vu l'évolution se continuer de façon équivalente.

— 3 (aérosolthérapie mixte) se soldèrent par un échec.
— 3 (1 par la Néomycine pure et 2 par aérosolthérapie mixte), obtinrent un résultat favorable mais plus lent que par le traitement général.

Chez les 13 obtenues par le traitement mixte :
— 3 seulement obtiennent un résultat nul (1 par Néomycine et traitement général, 2 par Néomycine en aérosolthérapie mixte) ;
— 1 (Néomycine et traitement général) présente une action nette mais faible (+) ;
— 2 présentent une action à peu près équivalente à la thérapeutique antérieure ;
— 7 témoignent d'une action importante de la Néomycine (+ + + de notre classification), amenant ainsi une amélioration par rapport au traitement antérieur. Ces résultats sont dus : dans 2 cas à des aérosols de Néomycine pure et dans 5 cas à l'aérosolthérapie mixte.

Chez les 6 cas obtenus par aérosolthérapie seule :
— 3 ont obtenu un résultat nul par la Néomycine ;
— 1 obtient, par la Néomycine pure, un résultat équivalent à celui déjà obtenu ;
— 2 consistent en des améliorations évidentes des résultats déjà obtenus puisque nous les classons + + +. Ils ont été obtenus grâce, l'un à 10 mois de Néomycine pure, l'autre à 10 mois d'aérosolthérapie mixte.

— *Que sont devenus les résultats assez bons ?*

Sur les 4 obtenus par le traitement général :
— 1 malgré la persistance du traitement général associé (2 aérosols quotidiens de Néomycine associée à aérosolthérapie sub-continue d'I.N.H., à de la Deltacortisone et à des perfusions quotidiennes de P.A.S. et de Streptomycine intraveineuse), montra une inefficacité évidente (Mme HUI..., N° 3504 ;
— 2 continuèrent le processus amorcé avec une efficacité à peu près équivalente ;
— 1 obtient un meilleur résultat par de la Néomycine pure (8 mois), que par un mois et demi de traitement général (P.A.S. et Streptomycine), (Mme RAP..., N° 3725 - Cf. page 62).

Sur les 4 obtenus par traitement mixte :
— 2 continuent le processus déjà commencé ;
— 1 est manifestement un échec, malgré l'association au traitement général (P.A.S. intraveineux), (M. COR..., N° 3574) ;
— 1 continue l'amélioration commencée pour la transformer en guérison grâce à l'aérosolthérapie mixte (Mlle BUT..., N° 3699), aérosols de Néomycine et I.N.H., après avoir reçu

45 g. de Streptomycine et 5 comprimés quotidiens de Rimifon (Cf. Obs. page 103).

Sur les 9 obtenus par aérosolthérapie pure :

— 5 insuffisances du traitement par la Néomycine, dont 1 cas de plafonnement, malgré l'association aux antibiotiques par voie générale et 2 aggravations vraies (M^mes GIA..., N° 3336 et LEBE..., N° 3719) ;

— 2 cas où l'efficacité de la Néomycine fut voisine de celle du traitement antérieur ;

— 2 cas où le processus de guérison fut accéléré par l'administration de Néomycine dans un cas, sous forme d'aérosolthérapie mixte, dans l'autre en association au traitement général.

2° - CHEZ LES 78 CAS TRAITÉS DEPUIS PLUS DE 6 MOIS PAR TRAITEMENT GÉNÉRAL :

a) *Comment avaient-ils réagi aux traitements antérieurs ?*

La majorité des cas (plus des 2/3) a, ici aussi, bien réagi :

— 4 résultats excellents, voisins de la guérison ;

— 34 bons résultats ;

— 15 résultats nets mais relativement faibles.

contre :

— 16 échecs,

— 9 « plafonnements » (résultats nets mais ne progressant plus).

b) *Quel était le traitement antérieur ?*

Vingt, parmi ces malades, étaient des « invétérés », c'est-à-dire ayant plus de 3 ans d'évolution, ayant reçu tous les antituberculeux existants, ayant fait des cures en sanatorium, le tout accompagné souvent d'éthylisme et d'indiscipline. Sur ces 20 cas, dont 11 ont plus de 5 ans d'évolution, les résultats sont les suivants :

— 6 échecs de toutes les thérapeutiques et 9 « plafonnements »,

— 4 résultats nets mais légers,

— 1 bon résultat mais non encore excellent.

Quant aux autres cas, 48 ont été traités par le traitement général seul, tandis que 10 bénéficiaient de l'association : traitement général et aérosolthérapie.

Sur les 48 traités par voie générale :

— 9 échecs (après une durée de 6 à 24 mois),

— 4 résultats excellents après environ 8 mois en moyenne,

— 26 résultats bons obtenus après 6 à 24 mois,

— 9 résultats assez bons obtenus après une durée voisine.

Sur les 10 ayant eu un traitement mixte :

— 1 échec seulement,

— 7 résultats bons après une durée de 14 mois de traitement en moyenne,

— 2 résultats assez bons : durée de 6 à 21 mois.

c) *Comment ont-ils réagi au traitement Néomycinique ?*

I. — Des 20 invétérés chez qui le traitement a été institué pour essayer « encore quelque chose » :

— 7 persistent dans leur échec confirmé,
— 9 qui avaient bien réagi au traitement général, mais « plafonnaient » n'ont pas été davantage améliorés par la Néomycine,
— 3 voient leur processus de guérison poursuivi à la même allure,
— 1 seul voit l'adjonction de Néomycine au traitement général faire bénéficier son état radiologique (M. CHA..., N° 3251 - Cf. page 44).

II. — Des 58 autres, sur les 48 cas traités par voie générale :

— les 9 échecs donnent aussi 9 échecs sous Néomycine mais avec une aggravation (M. CON..., N° 3111) ;
— des 4 excellents :
  2 guérissent complètement sous Néomycine (M. BOR..., N° 1792 qui devait d'ailleurs rechuter un an après, in situ. Cf. page 67 et M. SA... LA..., N° 1716) ;
  2 continuent à s'améliorer mais très lentement.
— des 26 résultats bons :
  6 aboutissent à un échec dont 2 aggravations vraies (RE..., N° 3616 et DEP..., N° 3333) ;
  3 arrivent à la guérison vérifiée (+ + +) ;
  6 sont cotés + + ;
  11 sont cotés +.
— des 9 assez bons :
  8 échecs sous Néomycine, dont 2 aggravations vraies (SCH... N° 2008 et MAR... N° 3279) ;
  1 résultat coté +.
— Sur les 10 cas ayant reçu une antibiothérapie préalable par aérosols et par voie générale, nous obtenons, après traitement par la Néomycine :

  la confirmation de l'échec (1 cas) ;

  des 7 bons résultats : 2 échecs et 2 aggravations et, par ailleurs, un résultat coté +, un résultat coté + + et enfin une guérison définitive (M^me^ VIT..., N° 1075) qui a maintenant presque un an de recul (6 mois d'aérosolthérapie : Néomycine et I.N.H.) ;

  des 2 résultats assez bons, l'un continue à s'améliorer relativement lentement par la Néomycine pure, tandis que l'autre aboutit à la guérison vérifiée par des aérosols de Néomycine et d'I.N.H., poursuivis onze mois. Cette guérison a maintenant un an de recul (Obs. N° 1413 - M. CHA..., p. 67).

En résumé :

Alors que le rapport des échecs sous traitement antérieur est de 5 pour 53, quant aux malades « relayés » par la Néomycine après un traitement relativement léger, et de 25 pour 78 quant aux malades ayant reçu un traitement général important et suivi, ce rapport, quand il s'agit des traitements par la Néomycine, est de 17 échecs pour 53 d'une part, et de 14 pour 78 d'autre part, soit approximativement 1/3 et un peu plus de la moitié d'échecs. Toutefois, remarquons la bonne proportion relative de succès : pour la série des 53 : 11 guérisons et 3 améliorations franches par rapport au traitement, et dans la série des 78, 7 guérisons et 1 amélioration franche. Remarquons aussi que nous n'avons, en tout, que 9 aggravations vraies : 2 pour la première série et 7 pour la seconde. Tous les autres cas, s'ils ne sont ni des échecs ni des améliorations remarquables, constituent néanmoins des résultats positifs qui ont continué avec succès l'action antibiotique déjà commencée.

4° - *Association à l'hormonothérapie anti-inflammatoire :*

Nous plaçons ici l'étude de cette association car l'emploi de ces hormones était nécessité par l'importance des phénomènes inflammatoires : fièvre élevée, importance des images infiltratives sur les clichés radiologiques. Nous avons utilisé cette association chez 22 de nos malades.

a) *Résultats obtenus :*

— *Dans le Groupe I :*

Deux résultats + + + ont été obtenus avec l'association de la corticothérapie :

— dans 1 cas, il s'agissait de Néomycine pure associée à de la Delta-cortisone, pendant une durée de 2 mois (Obs. N° 3295 - M. COL..., page 52) afin d'essayer de voir si l'adjonction de cette hormone permettrait d'accélérer l'amélioration. L'amélioration qui avait déjà été remarquable a continué de la même façon par la suite.

— dans l'autre, la Néomycine et l'I.N.H. furent donnés en aérosols, associés à de la Delta-cortisone, pendant 3 mois et demi (Obs. N° 3599 - M. BE...).

Par contre, nous accusons un échec (Obs. N° 3864 - M. DIA...) qui recevait des aérosols de Néomycine et d'I.N.H. ; mais il s'agissait d'un sujet qui ne faisait pas correctement son traitement : trois mois et demi de traitement aboutirent à l'aggravation de ses lésions.

— *Dans le groupe II :*

— 2 résultats + + +, mais dans ces 2 cas la corticothérapie a a été pratiquée alors que le traitement général était associé (Obs. N° 3839 - M. BOU... et N° 3562 - M. MAA...).

— 6 résultats + +, tous les 6 obtenus avec association à un traitement général.
— 1 échec (Obs. N° 2151 - M. FI...) qui, malgré l'association au traitement général, se mit à plafonner après 5 mois de traitement.

— *Dans le groupe III :*
— 3 résultats + + :
2 avec le traitement général,
1 avec seule aérosolthérapie mixte.
— 3 résultats + :
1 avec aérosolthérapie mixte,
2 avec le traitement général.
— 2 échecs :
1 par la Néomycine pure,
1 par association au traitement général.

— *Dans le groupe IV :*
— 1 résultat + + avec traitement général associé,
— 1 échec avec traitement général associé.

b) *Tableau :*

| Résultats | + + + | + + | + | 0 |
|---|---|---|---|---|
| Groupe I | 2 | — | — | 1 |
| Groupe II | 2 | 6 | — | 1 |
| Groupe III | — | 3 | 3 | 2 |
| Groupe IV | — | 1 | 3 | 1 |

c) *Commentaires :*

La majorité de nos bons résultats est due a l'association de la corticothérapie et du traitement général à la Néomycine, ou du moins à un autre antibiotique en aérosols.

En réalité, l'association avec la Néomycine pure est permise, sous réserve d'une surveillance serrée des films et de la vitesse de sédimentation. Nous n'avons qu'un seul résultat + + + par cette méthode. Par ailleurs, si l'autre cas où l'on a employé la Néomycine pure fut un échec, notons que parmi les 4 autres échecs, dans trois cas le traitement général était associé, et dans le dernier il s'agissait d'un noir de 25 ans qui faisait mal son traitement.

La durée de la corticothérapie varia entre 15 jours et 15 mois.

Nous n'avons que 4 échecs sur 22 emplois.

Cette association est donc bénéfique à condition :

1) de l'employer à bon escient : lésions légèrement enkystées, formes nodulaires, et dans les tuberculoses récentes plutôt que dans les tuberculoses ulcéro-caséeuses invétérées,

2) de surveiller de très près l'évolution prise et d'adjoindre, au besoin, une association antibiotique plus importante.

5° - *Néomycine et préparation pré-opératoire :*

Dans 3 cas d'exérèse des lésions tuberculeuses, la seule médication antibiotique utilisée par nous a été la Néomycine. Nous l'avons utilisée avant et après l'opération ; jamais, nous n'avons eu d'accident, les suites opératoires ont été normales, sans dissémination.

Ce sont les observations suivantes :

OBSERVATION N° 3.518. — M. SI...

Il s'agit d'une tuberculose récente lobaire (malade depuis 1953) qui, après d'autres traitements (traitements mal suivis au début, puis environ un an de traitement régulier - P.A.S. - I.N.H. et Streptocymine), fut traitée pendant dix mois par des aérosols de Néomycine pure. L'intervention chirurgicale consista en une exérèse de son foyer cicatrisé. Aucune difficulté post-opératoire. Il reçut, pendant quatre mois après son opération, des aérosols de Néomycine pure et est actuellement guéri.

OBSERVATION N° CL 7. — M. CHA...

C'est à un ancien malade que l'on a affaire en 1955 quand il entre dans le service. Sa maladie tuberculeuse commença, en effet, fin 1952, date à laquelle le malade subit un pneumothorax thérapeutique bilatéral pour des lésions ulcérées et un gros nodule droit. En 1954, épanchement hémorragique dans sa cavité pleurale gauche. Pendant tout ce temps, le malade reçoit un traitement général. C'est ainsi qu'il reçoit : 75 g. de Streptomycine, 40 g. d'I.N.H., 200 comprimés d'Isorilone et 60 flacons de Sta-PAS.

Le 19 Septembre 1955, lorsqu'il entre dans le service, le malade présente, à gauche : séquelles pleurales sans image parenchymateuse appréciable ; à droite : cavité au sein d'un nodule du volume d'une prune.

Ce malade reçoit alors pendant un mois des aérosols de Streptomycine + I.N.H. qui n'aboutissent qu'à aggraver l'infiltrat péricavitaire.

Le 25 Novembre 1955, traitement modifié : 4 aérosols de Néomycine pure, qui seront poursuivis jusqu'à l'opération, en Avril 1956. Ce traitement sera ensuite poursuivi quelques mois, à titre d'antibiothérapie post-opératoire.

OBSERVATION N° CL 20. — M. COM...

Cet homme de 46 ans présente une caverne au niveau des deux régions sous-claviculaires, en Août 1956 ; il reçoit un traitement général pendant quatre mois, puis il est relayé par des aérosols d'I.N.H. + Streptomycine. A partir de Janvier 1957, il est traité par 2 aérosols de Néomycine + I.N.H. et un aérosol de Streptomycine. En Août 1957, la cavité réapparaît bien que le nettoyage de l'infiltrat s'accélère. La bronchoscopie ne montre pas de lésion type de tuberculose bronchique, mais la bronchographie lipiodolée

montre des lésions bronchiques. Le traitement est continué jusqu'en Mars 1958, date à laquelle ce malade subit une lobectomie du lobe supérieur droit et d'une partie du lobe moyen. Suites opératoires normales.

— *Commentaires :*

Toutes ces interventions se sont déroulées sans aucun incident infectieux, à aucun moment. Deux de ces malades sont actuellement considérés comme guéris et le dernier est actuellement en convalescence.

N. B. - Les comptes rendus histologiques de vérification de l'action de la Néomycine seront vus lors de l'étude de l'efficacité de la Néomycine en aérosol (page 116).

## CINQUIEME CHAPITRE

## DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Quelles déductions pouvons-nous tirer de l'étude, souvent détaillée, de ces 220 cas ?

Cette nouvelle façon d'administrer un antibiotique toxique et mal toléré par voie générale, l'aérosolthérapie, a déjà suffisamment fait ses preuves pour ne plus la mettre en doute.

L'utilisation de la Néomycine par cette voie est-elle susceptible de rendre les services que nous rendent depuis longtemps déjà les deux antibiotiques classiques, la Streptomycine et l'I.N.H. (41) employés par cette voie ?

### I. - Données confirmant un réel intérêt thérapeutique.

La preuve de l'utilité de la Néomycine et de son utilisation possible par la voie d'aérosols sont : sa non-toxicité et son action indéniable.

Pour ce qui est de la toxicité, nous avons déjà vu, au début de cette étude, que la Néomycine utilisée par aérosol, perdait tout pouvoir toxique du fait de son non-passage dans le sang. Rappelons les travaux de MONNIER, de TOULOUSE (4) sur le seuil sanguin de la Néomycine après aérosol, montrant des chiffres très faibles, et signalons, par ailleurs, que chez aucun de nos 220 malades nous n'avons remarqué d'accidents rénaux, ni auditifs.

Le deuxième point d'étude de son pouvoir thérapeutique est la vérification de son efficacité.

L'action obtenue par cette méthode est donc indéniable et diverses observations de traitement par la Néomycine pure montrent que cette action est franche et durable. Voyons rapidement, en guise de conclusion, ces deux éléments de l'efficacité de la Néomycine.

A) - *Son action est franche et évidente :*

Nous ne reprendrons pas, ici, une énumération de nos résultats très bons, ni la description de tels résultats. L'étude détaillée en a été faite dans les pages précédentes.

Nous voudrions simplement envisager cette notion au point de vue anatomique. Très peu de nos malades ont bénéficié de l'exérèse chirurgicale et il est évident que s'ils ont été opérés, c'est que la guérison par le traitement n'était pas complète ; nous ne

nous attendons donc pas à des résultats magnifiques, mais cette vérification nous permettra de comparer les résultats radiocliniques et anatomiques obtenus par la Néomycine.

Les comptes rendus anatomiques que nous allons donner sont ceux des malades décrits plus haut (page 113).

OBSERVATION N° 3.518. — M. SI...

— pièce d'exérèse : caverne pleine.
— pas d'examen histologique.

OBSERVATION N° CL 7. — M. CHA...

Ce malade, dont le début de la maladie date de 1952 présentait, en Septembre 1955, lorsqu'il fut pris en main par le Docteur Dumon, des séquelles pleurales gauches, sans image parenchymateuse appréciable, et une cavité siégeant au sein d'un nodule du volume d'une prune. Le traitement par la Néomycine fut entrepris pendant cinq mois avant l'opération. Le malade subit une lobectomie lobaire supérieure droite.

Au point de vue macroscopique : lésion à topographie postérieure représentée par une masse caséeuse de 2×2 cms, à contenu ramolli et faisant penser à une caverne pleine. Le plan de coupe passant par le hile montre de petits nodules caséeux calcifiés, visibles dans le territoire sus-bronchique.

Histologiquement, la lésion est représentée par une lame caséeuse non homogène, ramollie, reposant sur une coque scléreuse épaisse, les zones caséeuses désintégrées se situent au contact de lames leucocytaires très denses. Des éléments épithélioïdes et Langhansiens bordent les foyers nécrotiques. La bronche de drainage de la lésion comporte un épaississement inflammatoire intense de sa muqueuse, la fibrose péri-bronchique est importante, elle se poursuit par la sclérose diffuse qui atteint l'ensemble des plans lobulaires, au pourtour de la masse principale. A son contact, en effet, les lobules sont largement remaniés avec images de métaplasie cubique alvéolaire et de métaplasie lymphoïde. Dans le plan sus-hilaire, se situent de multiples nodules caséeux denses, certains en voie de calcification. Des follicules de Koester sont disséminés dans le parenchyme et, en particulier, dans les plans péri-bronchiques. Des remaniements cartilagineux importants (métaplasie osseuse partielle, contours irréguliers) sont en faveur d'un processus d'évolution prolongée. Au niveau du hile, les bronches principales participent à l'inflammation avec épaississement lymphoïde du chorion sous-muqueux (Pr Payan).

OBSERVATION N° CL 20. — M. COM...

Ce malade, tuberculeux bi-latéral excavé, a subi un traitement général durant quatre mois, puis par aérosolthérapie (I.N.H. et Streptomycine) pendant deux mois. Les six mois suivants, il reçoit des aérosols de Néomycine et d'I.N.H. et, en plus, un aérosol de Streptomycine pure. Au bout de ce traitement, il y a, d'une part, amélioration de sa caverne gauche qui a presque complètement disparu, ainsi qu'une diminution de l'infiltrat péricavitaire droit et, d'autre part, il y a augmentation du volume de la cavité droite. Le même traitement est alors continué jusqu'en Mars 1958, date à laquelle le malade fut opéré : lobectomie supérieure droite.

Au point de vue macroscopique, on trouve une image du lobe détruit ne comportant plus de parenchyme sain ; l'apex englobe une caverne de 4×3 centimètres, à paroi épaisse ; elle se prolonge par des lames fibreuses

développées dans le parenchyme ambiant ; de nombreux nodules caséo-fibreux sont englobés dans le reste du lobe, en particulier dans le segment ventral.

Du point de vue histologique, les prélèvements ont porté sur la paroi cavitaire ; elle comporte, en surface, une lame caséeuse assez homogène, qui repose sur une nappe leucocytaire diffuse polymorphe, d'aspect granulomateux inflammatoire ; cette réaction se prolonge en s'atténuant dans les plans parenchymateux remaniés par des lésions de sclérose systématisée ; à noter que, sur une zone, la paroi cavitaire paraît bordée par un revêtement épithélial pluristratifié, de type métaplasique épidermoïde. Quelques cellules de Langhans sont visibles au sein de l'inflammation.

Les autres fragments ont intéressé, d'une part, des lésions nodulaires bien limitées, à contenu caséeux, disséminées au sein du parenchyme où elles alternent avec des follicules uniquement constitués de cellules de Langhans ; des bronches de gros calibre sont intéressées, par ailleurs ; elles sont peut-être modérément dilatées ; leur revêtement épithélial a un contour assez frangé ; les portions saillantes comportent, dans le plan sous-muqueux, de petits faisceaux musculaires lisses (ils ne se trouvent pas dans les zones plus déprimées de la muqueuse qui, pour certaines, correspondent à l'embouchure des glandes sous-jacentes). On note des images inflammatoires subaiguës simples dans le chorion sous-muqueux (à noter, par ailleurs, des soulèvements de la muqueuse paraissant liés à des unités cartilagineuses ; elles semblent répondre à des éperons sur des points de division de la bronche. Il n'y a pas d'altération chondrale en relation avec un élément inflammatoire (Pr Payan).

— *Commentaires :*

Ces comptes rendus anatomiques macroscopiques et histologiques peuvent paraître, à première vue, un peu décevant puisque nous trouvons encore les lésions importantes.

Pour pouvoir juger sainement ces lésions, rapportons-nous aux travaux actuels sur les vérifications des lésions anatomiques restantes après antibiothérapie prolongée, sur les pièces d'exérèse opératoire et sur les comparaisons anatomo-radiologiques qui ont été faites.

A la XIII[e] Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose, à Madrid, en septembre 1954, B. Canetti présentait un rapport sur l'étude bactériologique et anatomique des lésions tuberculeuses traitées par antibiothérapie prolongée (50). Au sujet des lésions chroniques, il précise que, si les lésions d'alvéolite exsudative et d'inflammation périfocale sont supprimées, par contre les cellules épithélioïdes et géantes sont souvent accrues et occupent des zones plus étendues. Les lésions caséeuses sont, en grande partie, réfractaires à l'action de la chimiothérapie et, si les antibiotiques peuvent mener à une transformation collagène totale des foyers petits et récents, sur les foyers volumineux au contraire ils échouent pratiquement toujours. Quant aux cavernes, elles peuvent être rencontrées sous différents aspects, allant de la guérison parfaite (cicatrices scléreuses pures) à la caverne pleine et à l'échec ; mais, dans ce cas, il y a quand même des modifica-

tions histologiques favorables de la paroi cavitaire (épithélialisation).

Delarue et Paillas (Société Française de la Tuberculose - 12 juin 1954), dans une étude anatomique des lésions tuberculeuses traitées par les antibiotiques (51), concluent que l'action des antibiotiques se manifeste par une proportion plus élevée des formes fibreuses, par des modifications des follicules et par l'épithélialisation partielle ou totale de certaines cavernes, et que, de toute façon, l'administration des antibiotiques ne détermine guère d'aspects morphologiques spécifiques.

Enfin, tous les auteurs sont d'accord pour dire que :

— Aucune des modifications régressives observées n'est d'un type nouveau (E. Bernard).
— Il faut insister sur la transformation fibreuse, fibrose qui envahit le parenchyme sain.
— L'étude anatomo-pathologique des cavernes anatomiquement détergées après traitement antibiotique montre que l'épithélialisation complète n'a jamais été retrouvée (J. Paillas, G. Roche et Ph. Daumet - Société Française de la Tuberculose - 9 mars 1957) (52).

Reprenons maintenant nos observations :

*Dans le cas de M. CHA... :*

La caverne est pleine ; la sclérose péri-cavitaire, la fibrose péribronchique et s'étendant dans le parenchyme sont trouvées ; les éléments épithélioïdes et langhansiens sont présents ; la calcification de nodules caséeux est un élément de pronostic favorable. Nous avons de nombreux éléments de processus de guérison partielle, tels que les présentent les auteurs précités.

*Dans le cas de M. COM... :*

La lésion est beaucoup importante. Mais si la caverne présente une lame caséeuse reposant sur une nappe inflammatoire, la sclérose péricavitaire est présente. Par ailleurs, la métaplasie épithéliale pluristratifiée est signalée, qui, elle, signe une lésion en voie de guérison. Nous trouvons aussi des nodules caséeux et des follicules avec cellules épithélioïdes et cellules de Langhams.

Signalons, par ailleurs, quant à l'histoire évolutive de ce malade, que la guérison d'une lésion dans un territoire alors qu'une autre lésion, au même moment mais dans un autre territoire, évolue vers l'aggravation, est chose déjà connue et relativement fréquente.

En conclusion de cette étude anatomo-pathologique, insistons sur les points suivants :

— Nous trouvons des lésions encore importantes mais présentant, — partiellement, il est vrai, — les modifications histologiques caractéristiques de l'évolution vers la guérison.

— Nous avons coté dans notre classification ces cas comme + +, c'est-à-dire une amélioration nette mais loin encore de la guérison, et ce fut la cause de leur exérèse.

— Faisons, en terminant, deux remarques :

1) Nous sommes loin, comme résultat anatomo-histologique, de ceux obtenus par aérosolthérapie d'Isoniazide et de Dihydro-Streptomycine (utilisés en relais après des traitements généraux) pendant une durée de 6 mois à 1 an, tels qu'ils ont été décrits dans la thèse de Robert Courtieux (Marseille 1955) (41). Rappelons brièvement ces résultats :

— *Première observation :* « Il ne reste plus qu'une caverne « cicatricielle organisée dans un tissu pulmonaire en méta- « plasie cubique alvéolaire. »

— *Deuxième observation :* « Les lésions sont faites d'une « caverne épithélialisée, de bulles d'emphysème, de bron- « chectasies typiques. Le reste du parenchyme est le siège « d'une métaplasie cubique des alvéoles. »
Enfin, si l'on rencontre encore quatre ou cinq nodules tuberculeux de la taille d'une tête d'épingle, ceux-ci ont l'aspect de nodules folliculaires, en voie de sclérose, 2 contiennent encore un peu de caséum, mais celui-ci est entouré d'une coque fibreuse dense et se trouve déjà envahi en partie par du tissu de sclérose.

— *Troisième observation :* « Les bronchectasies dominent et « un seul amas caséeux de la taille d'une tête d'épingle « subsiste entouré de fibres denses. »

Ces vérifications anatomiques montrent toutes trois des preuves indiscutables d'une « guérison vraie » des lésions tuberculeuses pré-existantes.

2) Dans nos vérifications, nous n'avons pas obtenu de guérison anatomique vraie, mais seulement un début de guérison, laissant persister néanmoins des lésions restantes importantes. Nous insisterons cependant sur le fait que, dans nos trois cas, la Néomycine (seule ou associée à un autre antibiotique en aérosol) a eu une efficacité remarquable dans la préparation pré et post-opératoire des malades.

B) - *Son action est durable :*

Pour affirmer la guérison et la consolidation d'un traitement, il est intéressant de pouvoir vérifier l'évolution des cas après un certain laps de temps.

C'est ce que nous aurons l'occasion de faire en comparant la série des 124 cas présentés par le Docteur Dumon à la Société Française de la Tuberculose, au bout de 10 mois supplémentaires d'évolution.

Il est aussi intéressant de vérifier ensuite, non plus seulement du point de vue statistique, mais à l'échelle du cas, le recul dont on dispose pour certains malades guéris, et leurs circonstances de vie actuelle (repos, convalescence, reprise du travail). Ces cas, malheureusement, sont relativement rares, car souvent, des malades après plusieurs mois de traitement et de séjour au lit, s'estiment suffisamment améliorés pour nous quitter et ne plus venir se montrer.

1° - Comparaison de la proportion des résultats d'une série de 124 cas a 10 mois d'intervalle.

Nous avons déjà vu, lors de l'étude détaillée des cas, les variations de résultats que peut subir, à 10 mois d'intervalle, un contingent de 124 cas. Sur tous ces malades, 17 seulement ont continué à être traités.

Rappelons simplement que, si nous avons eu quelques échecs de plus, nous retrouvons, par contre, une proportion beaucoup plus élevée de bons résultats.

— Les échecs sont, en effet, passés de 58 à 61, mais cette majoration n'est due qu'à une seule aggravation vraie, les 3 autres échecs étant dus au phénomène de plafonnement de l'action antibiotique.

— Les résultats favorables montrent une diminution des résultats passables (+) au profit des excellents qui augmentent de 8 unités les autres résultats demeurant acquis, sauf un, tandis que le groupe des résultats + + restait numériquement stationnaire.

Notons que les 8 résultats + + + supplémentaires viennent des transformations de 5 cas déjà + +, contre 4 cas + (un des résultats précédemment acquis ayant plafonné, 9 moins 1 = 8).

Les résultats + + ont été compensés par la transformation de 4 résultats + et d'un résultat 0.

Nous nous apercevons ainsi de la notion de transformation des résultats vers le meilleur, ce qui justifie le terme de « tremplin » donné plus haut aux résultats type + ou + + pour aboutir à des résultats + + +.

2° - Etude du recul que possèdent certains résultats excellents.

Sur nos 28 résultats excellents,

— 4 ne peuvent plus être suivis :

  — un est décédé d'un ictus apoplectique alors qu'on venait de constater sa guérison (M. RIN..., N° 3573) ;

  — un est parti en convalescence en Algérie et il est perdu de vue depuis plus d'un an (M. BOU..., N° 3098) ;

  — un a rechuté au bout d'un an de guérison (M. BOR.., N° 1792) ;

— un s'est évadé au bout de 6 mois de traitement (M. MAA..., N° 3562).
— 4 sont encore en cours de traitement.
— pour 7 autres, nous ne disposons que d'un recul de moins de 6 mois.
— Mais pour 13 cas, nous disposons d'un recul de plus de 6 mois :

a) *Recul entre 6 mois et 1 an :*

OBSERVATION N° 3.633. — M. BEN... (*déjà décrit page* 100) :

Reçoit sept mois de Néomycine en aérosols, après un début avec traitement général. Guérison définitive. Travaille comme manœuvre maçon.

OBSERVATION N° CL 24. — M^lle PER... — *GROUPE II :*

Il s'agit d'une jeune fille de 20 ans qui avait présenté, en 1951, un infiltrat pulmonaire à la suite d'une primo-infection grave. Elle avait été alors soignée par les antibiotiques et perdue de vue. En 1956, rechute de la maladie avec infiltrat bilatéral. Le traitement mis en œuvre consiste en des aérosols de Streptomycine et d'I.N.H. pendant dix mois, donnant un résultat moyen. On fit alors le relais par des aérosols de Néomycine et d'I.N.H. pour finir l'antibiothérapie, et cela pendant dix mois. Au bout de ces dix mois de traitement, l'état pulmonaire était des plus satisfaisants et était coté +++. Nous avons un recul de dix mois depuis lequel la maladie a cessé tout traitement. Actuellement, la malade travaille.

OBSERVATION N° 1.075. — M^me VIT... — *GROUPE II :*

Femme de 37 ans, travaillant dans les hôpitaux, chez qui on découvre sur un cliché systématique un infiltrat du sommet gauche, en Mars 1954. Pendant sept mois, elle reçoit un traitement général, ainsi que des aérosols de Rimifon. Elle sort de l'hôpital apparemment guérie, mais, deux ans après, il se produit une rechute in situ et ses tubages gastriques contiennent des B.K. Elle est alors traitée d'emblée par des aérosols de Néomycine et d'I.N.H. pendant six mois, aboutissant à un bon résultat dès le deuxième mois. Au bout de six mois de traitement, le résultat est coté +++ (Juillet 1957). Cette malade a actuellement repris le travail dans les hôpitaux.

Par contre, 3 autres cas, bien que considérés comme guéris, sont encore en convalescence.

b) *Recul entre 1 an et 1 an 1/2 :*

A partir d'un tel recul, tous ont repris le travail.

Nous avons 4 observations : 2 où le traitement fut la Néomycine pure, 2 où ce fut des aérosols de Néomycine et d'I.N.H. Ces traitements furent suivis durant un temps variant entre 8 et 14 mois. Un de ces cas a été décrit, page 75 : M^me SUS..., N° 1249, Groupe IV. Les 3 autres concernent 2 cas du groupe II :

M. DAN... 30 ans :

Traité depuis Décembre 1954 pour infiltrat nodulaire dense, évoluant depuis un an déjà. De Décembre 1954 à Février 1955, il reçut 48 bouteilles de P.A.S. et une centaine d'aérosols, d'I.N.H. De Février 1955 au mois

d'Avril 1956, aérosolthérapie par des aérosols de Streptomycine et d'I.N.H. Puis, à partir du 21 Avril 1956, alors que du point de vue radiologique il ne reste que trois petits nodules côte-à-côte, le malade est traité par des aérosols de Néomycine pure. Deux mois après le début de ce traitement, les nodules se sont effacés et il ne reste plus qu'une image floue. En Septembre, le malade reprend son travail tout en continuant à se soigner. Il arrête son traitement six mois après (Février 1957).

M. NOV..., 26 ans :

Ce jeune homme a présenté, en Mars 1955, une pleurésie séro-fibrineuse gauche, pour laquelle il a reçu de la Streptomycine et de l'I.N.H. et qui fut rapidement guérie. Il présente, en Février 1956, des nodules para-hilaires gauches sur les clichés radiologiques. Il est alors traité par une soixantaine de perfusions de P.A.S. et des aérosols d'I.N.H., puis par des aérosols de Streptomycine et I.N.H. Un accident oculaire oblige à suspendre la Streptomycine qui est alors remplacée, dans les aérosols, par de la Néomycine (Juin 1956). Au bout de huit mois de ce traitement, tubage et culture sont négatifs et le nettoyage radiologique est pratiquement terminé, bien qu'il persiste encore la trace des nodules. Néanmoins, le traitement est arrêté et le malade reprend son travail le mois suivant. Un an après (Mars 1958), la guérison est vérifiée persistante.

### Le dernier cas :

C'est celui d'un homme de 44 ans, ancien malade puisque le tout début remonte à 1939 sous la forme d'un infiltrat apical droit qui nécessita, entre autre, un pneumothorax qui fut entretenu jusqu'en 1947. Cet homme est considéré comme guéri. Il rechute malheureusement en Avril 1954 : infiltrat ulcéré sous-apical gauche. Le traitement suivi est alors le suivant :

— d'Octobre 1954 à Février 1955 : Aérosols continus (Cloche) d'I.N.H. et 92 perfusions de P.A.S. ;
— de Février à Mai 1955 : Aérosols d'I.N.H. et Streptomycine en intramusculaire.
— de Mai à Décembre 1955 : Aérosols de Streptomycine et d'I.N.H.

Mais l'amélioration reste insuffisante : persistance de la cavité et présence de B.K. dans les crachats.

De Janvier à Mai 1956 : un aérosol de Néomycine et d'I.N.H. matin et soir. En Mai, on note une fermeture de la caverne. De Mai à Novembre 1956, séjour au Sanatorium des Neiges, à Briançon, où le malade reçoit des aérosols de Néomycine pure, ainsi qu'une série de 24 P.A.S. Le malade revient guéri. Cet état est confirmé seize mois après, alors que le malade travaille.

### c) *Recul entre 1 an 1/2 et 2 ans :*

OBSERVATION N° 1.716. — M^me^ SA... LA..., âgée de 25 ans.

Cette malade présente un infiltrat ulcéré sous-claviculaire droit, évoluant depuis environ un an (*groupe II*). Très bien améliorée par une cure de 50 P.A.S. et quelques deux cents aérosols d'I.N.H., cette jeune femme refait une poussée évolutive in situ. Elle est alors traitée par des aérosols de Néomycine et d'I.N.H. pendant un an. L'évolution est la suivante :

Au début de ce traitement, B.K. présents dans l'expectoration et caverne existant dans l'infiltrat. Neuf mois après, disparition complète et définitive

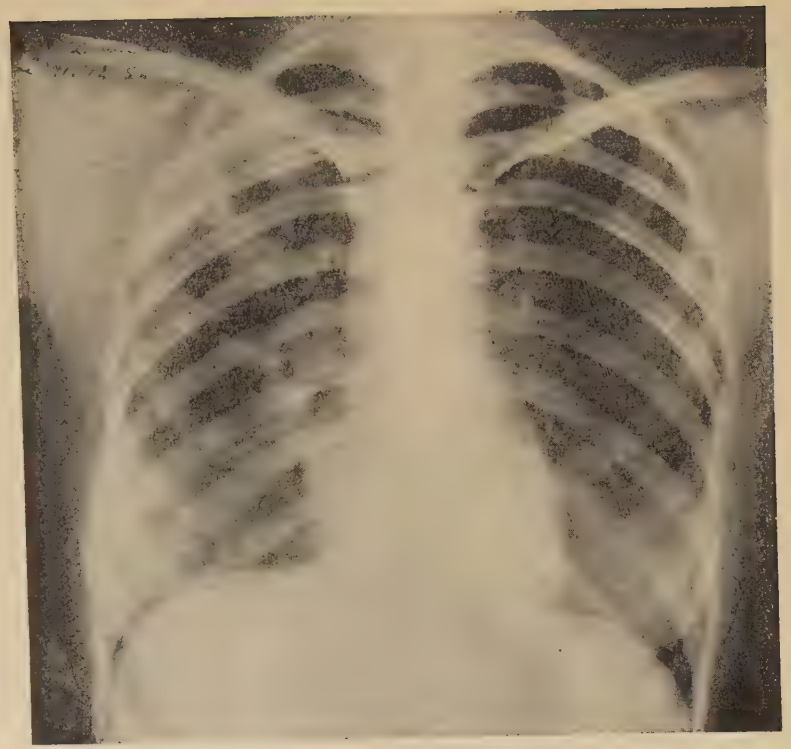

Fig. n° 33 : Mme SA... - LA... - N° 1.716
*Radiographie pulmonaire* — Décembre 1954

Fig. n° 34 : Mme SA... - LA... - N° 1.716
*Radiographie pulmonaire* — Septembre 1955

des B.K. dans les crachats ; la caverne se ferme, l'infiltrat persiste ; deux autres mois s'écoulent et un an après le début du traitement, la guérison est évidente (Septembre 1956). Nous avons donc un recul de plus d'un an et demi. (Voir clichés de 33 à 35).

Fig. n° 35 : Mme SA... - LA... - N° 1.716
*Radiographie pulmonaire* — Novembre 1956

d) *Recul de plus de 2 ans :*

Deux observations :

OBSERVATION N° 3.295. — M. COL...

Après quatre mois de Néomycine pure et effectuée d'emblée, guérison parfaite, vérifiée depuis plus de deux ans ; ce jeune homme avait repris son travail quand, au moment de mettre sous presse, nous avons appris qu'il avait rechuté in situ. (Cf. description en détail de son observation page 52).

OBSERVATION N° CL 1. — M. ALE... (Gr. II).

Jeune homme de 24 ans, il présentait, en Avril 1954, un infiltrat ulcéré sous-apical droit et juxtascissural gauche. Après avoir reçu pendant un mois

des comprimés de Rimifon, et avoir été relayé par des aérosols de Streptomycine et d'I.N.H. pendant une durée totale de dix mois, il présentait, au point de vue radiologique une persistance de son infiltrat gauche, le droit ayant complètement disparu. En Juin 1955, le traitement consista donc en aérosols de Néomycine pure pour éliminer l'infiltrat restant. Au bout de cinq mois, l'infiltrat avait déjà disparu, mais à titre de consolidation on continua les aérosols jusqu'en Septembre, soit encore trois mois. Le malade fut alors considéré comme guéri. Le recul est actuellement de deux ans et demi.

Signalons, enfin, le cas d'une malade du groupe III :

OBSERVATION N° CL 11. — Mme GUI... âgée de 44 ans :

Cette malade présentant une tuberculose bilatérale et infiltrative en 1953, et qui avait été guérie par le traitement général et rechuta en Février 1957, au niveau d'un nodule restant, le traitement par des aérosols de Néomycine et d'I.N.H. (trois par jour) a amené un nettoyage radiologique très important, et on n'attend plus que le résultat de la culture sur Lowenstein pour pouvoir affirmer la guérison.

## 2. - Quelles sont, pour la Néomycine en aérosol, les indications que l'on peut envisager ?
ou **Indications possibles de la Néomycine en aérosols.**

Pour déduire des indications valables à partir de notre expérience, il nous faut, dans un premier temps, résumer les différents cadres d'application possible que suggèrent statistiquement les interprétations que nous avons faites. Ensuite, nous verrons comment, dans la réalité, nous pourrons définir ces indications de façon pratique.

### A) - Résumé des interprétations des statistiques.

Voyons rapidement les différentes possibilités d'efficacité de ce nouveau traitement, telles que nous les montrent les statistiques précédemment établies.

1° - *Au point de vue terrain et circonstances de survenue :*

Les cas réagissant le mieux au traitement par la Néomycine en aérosol sont les cas du groupe I et II. En réunissant, en effet, les bons résultats de ces deux groupes, nous obtenons :

— 21 résultats excellents (sur un total de 28) ;
— 24 résultats bons (+ + sur un total de 38) ;
— 20 résultats assez bons ;

Soit : 65 résultats favorables sur 83 cas.

Quant aux groupes III et IV, ils sont loin de réagir aussi bien à ce nouvel antibiotique. D'ailleurs, le groupe III est celui des invétérés, ce qui est significatif. Nous avons jusqu'à 2/3 d'échecs

dans le groupe III (56 sur 93 cas) et, parmi les résultats favorables, les plus nombreux sont les résultats assez bons et les excellents sont en faible proportion (6 sur 37, soit environ 1/6 des résultats). Dans le groupe IV, si le nombre de bons résultats dépasse légèrement celui des échecs (12 favorables pour 10 échecs), ces résultats favorables sont le plus souvent « assez bons » (+) ; et nous ne dénombrons qu'un seul résultat + + + et un seul + +.

2° - *Au point de vue « Mode d'emploi » :*

C'est-à-dire à quel moment devons-nous utiliser ce nouveau traitement dans l'évolution d'une tuberculose pulmonaire, et devrons-nous l'utiliser seul ou associé à un autre traitement, et dans quels cas serons-nous amenés à le faire ?

a) *Moment d'utilisation de la Néomycine pure et d'emblée :*

Peut-on utiliser *d'emblée* un traitement par la Néomycine pure ? Cela nous renvoie à l'étude de notre groupe I. Les résultats + + + et + + associés (7 cas) représentent la moitié des totaux du groupe. Les échecs ne représentent que 4 cas.

Il s'agit donc d'une thérapeutique efficace dans les tuberculoses récentes ou récidivantes, à condition de ne pas avoir affaire à une tuberculose trop évolutive ou à des malades trop indisciplinés.

b) *A quel moment et dans quels cas utiliserons-nous la Néomycine pure à titre de « relais » ?*

Cette utilisation est possible dans les cas du groupe II ou des invétérés.

En effet, dans les cas du groupe II, sur 19 cas où ce mode de traitement a été utilisé, nous avons :

3 résultats excellents (+ + +)
6 résultats bons (+ +)
6 résultats assez bons (+)

Il s'agit d'une bonne indication, nous n'avons que 4 échecs.

Peut-on en dire autant du groupe III : sur 48 cas ayant reçu ce traitement, nous relevons :

3 résultats excellents (+ + +)
7 résultats bons (+ +)
10 résultats assez bons (+)

Nous obtenons une certaine proportion de succès et même des meilleurs, mais dans une très faible proportion (28 échecs). Il s'agit donc d'une thérapeutique de relais pouvant être utile, la qualité obtenue par quelques cas étant cependant encourageante.

c) *A quel moment utiliserons-nous, en « relais », la Néomycine associée à un autre antibiotique en aérosol ?*

Pour le groupe II, sur 30 malades ainsi traités, nous avons :
11 + + +, 6 + + et 7 +, et 6 échecs.

Pour le groupe III, sur 23 cas ainsi traités :
1 + + +, 3 + + et 3 +.

L'association ne présente pas d'efficacité plus marquée que lorsqu'on utilise la Néomycine pure.

La thérapeutique de relais pourra donc utiliser indifféremment la Néomycine pure ou l'association antibiotique en aérosol.

d) *Problème de l'antibiothérapie générale associée :*

Avec ce mode thérapeutique, il ne s'agit plus, alors, d'essai ou d'indication de relais, mais d'atteindre la lésion pulmonaire par ses deux versants sanguin et aérien.

Nous l'utiliserons donc ainsi dans les tuberculoses gravissimes ou primo-tertiaires graves, dans les tuberculoses invétérées à potentiel évolutif et lorsqu'on utilise la corticothérapie.

3° – *Au point de vue durée :*

L'obtention d'un résultat excellent : un minimum de 4 mois ; nous fixerons donc à ce chiffre le minimum efficace de traitement.

Son optimum, lui, se situe entre 4 et 12 mois (Cf. schéma, voir page 62 bis).

On voit donc que ce traitement demandera une certaine patience, autant de la part du malade que de la part du médecin pressé de voir ses malades s'améliorer.

B) - Indications de la Néomycine en aérosols, en réalité et en pratique.

Considérées au point de vue utilisation pratique, nous avons deux types d'indications :
— des indications vraies,
— des indications possibles, mais à envisager avec une certaine réserve.

1° - *Les indications vraies :*

Ce sont les seules qui demeurent lorsqu'on envisage une utilisation pratique.

*a*) Utilisation dès le début du traitement d'une bacillose à titre de troisième antibiotique associée à la Streptomycine et à l'I.N.H. dans l'aérosol, de façon à faire bénéficier le malade d'un antibiotique de plus, efficace et utile, lorsqu'il est donné par le versant broncho-alvéolaire, et de façon à retarder les résistances éventuelles aux deux autres antibiotiques (54).

*b*) Utilisation, à titre de « relais », lorsque l'antibiothérapie générale auparavant utilisée semble marquer le pas, qu'il s'agisse alors de tuberculose relativement récente ou de tuberculose invétérée. Dans ces deux cas, le malade aura de cette façon un peu de répit avant de repartir dans une nouvelle cure d'anti-

biothérapie générale, sans avoir toutefois à interrompre totalement l'administration d'une substance antibiotique.

2° - *Les indications simplement possibles :*

Ce sont celles que l'on peut être autorisé à utiliser éventuellement, plus à titre de complément d'essai thérapeutique que pour devenir des indications utilisables dans la pratique courante.

*a*) L'utilisation d'emblée de la Néomycine pure dans une bacillose récente, même peu évolutive, reste du domaine de l'expérimentation thérapeutique, et ne saurait être pratiquée en dehors d'une surveillance extrêmement serrée de la séméiologie clinique, radiologique et bio-bactériologique du malade.

*b*) L'emploi de la Néomycine seule au long cours chez les invétérés est aussi un mode de thérapeutique délicat à utiliser, si l'on ne peut exercer une surveillance constante de ces malades souvent indisciplinés par ailleurs.

*c*) Enfin, dans les cas gravissimes, le fait d'attaquer massivement par voie veineuse ou intramusculaire ne nous dispensera pas d'essayer les mélanges d'antibiotiques en aérosols, utilisant ainsi la voie d'accès, le versant broncho-alvéolaire.

C) - En conclusion.

Nous reviendrons encore une fois, en terminant, sur cette indication de « relais » que nous utilisons de plus en plus, aussi bien chez les malades suivis en tant que consultant externes que chez les malades hospitalisés.

Rappelons, à ce sujet, le pourcentage de malades des différents groupes traités dans le service du Docteur Dumon, à l'Hôpital Sainte-Marguerite de Marseille. Si l'on compare ce pourcentage dans les deux séries que nous avons artificiellement constituées (1re série de 124 cas s'arrêtant en mai 1957 et 2me série de 75 cas traités depuis mai 1957), nous voyons que le pourcentage des malades du groupe II (qui rassemble la majorité des indications « relais vrais », c'est-à-dire chez des malades récents), est passé de 23 % pour la première à 50 % pour la seconde.

Cette indication présente, en effet, le plus grand intérêt. Souvent, après plusieurs mois d'antibiothérapie massive et faite par voie générale, on a besoin de laisser reposer le malade. Ce temps de repos nous l'emploierons pour relayer le malade par notre système d'aérosolthérapie, aérosolthérapie qui, d'ailleurs, pourra permettre dans de nombreux cas, de guérir à elle seule, définitivement, notre malade, et qui pourra être relayée à son tour par reprise du traitement général ; et nous pensons là surtout aux nombreux cas d'invétérés réagissant extrêmement lentement, même aux perfusions des trois antibiotiques majeurs associés.

ETAT DE LA PREMIERE SERIE DE 124 CAS AU 1er MARS 1958

| | I | II | III | IV | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Echecs | 3 | 6 | 45 | 7 | 61 |
| Favorables | 9 | 23 | 24 | 7 | 63 |
| + + + | 5 | 8 | 3 | 1 | 17 |
| + + | 2 | 8 | 10 | 0 | 20 |
| + | 2 | 7 | 11 | 6 | 26 |
| Total . | 12 | 29 | 69 | 14 | 124 |

ETAT DE LA DEUXIEME SERIE DE 75 CAS AU 1er AVRIL 1958

| | I | II | III | IV | TOTAL |
|---|---|---|---|---|---|
| Echecs | 1 | 8 | 11 | 4 | 24 |
| Favorables | 2 | 31 | 13 | 5 | 51 |
| + + + | 0 | 8 | 3 | 0 | 11 |
| + + | 0 | 14 | 3 | 1 | 18 |
| + | 2 | 9 | 7 | 4 | 22 |
| Total . | 3 | 39 | 24 | 9 | 75 |

TROISIEME PARTIE

# Néomycine et Hydrocortisone dans la tuberculose bronchique

Dans le cadre des utilisations locales de la Néomycine, et dans celui de son utilisation dans la tuberculose pulmonaire, il nous faut dire un mot sur l'action de la Néomycine sur la tuberculose bronchique. Mais, ici, la Néomycine n'est pas le principal acteur, et c'est à l'hydrocortisone que revient en réalité le mérite de cette association.

L'indication d'une hormone anti-inflammatoire, l'Hydrocortisone, et de la Néomycine en aérosol, dans le traitement de la tuberculose bronchique, fut posée pour la première fois en 1955, par le Docteur Morel, Médecin-Chef du Sanatorium de Chantoiseau (Fondation Edith Selzer), à Briançon.

A la réunion de pneumophtisiologie du Sud-Est en Mai 1956, à Marseille, il présentait, en collaboration avec D. Peltier et P. Delgove (55), les cinq premières observations concernant ce traitement et les résultats étaient encourageants.

Ce traitement fut alors entrepris par le Docteur Dumon, dans son service à l'Hôpital Sainte-Marguerite et nous en donnerons le compte rendu.

Voyons d'abord sur quelles bases repose cet essai thérapeutique.

## 1. - Bases de notre expérimentation.

A) - But :

C'est devant les succès obtenus, d'une part par l'emploi de l'Hydrocortisone dans le traitement des localisations tuberculeuses séreuses, d'autre part, le succès de l'Hydrocortisone en aérosols dans des cas de bronchites chroniques (Williot et Cuche-*Bruxelles Médical* - Mars 1955), que le Docteur Morel a essayé l'Hydrocortisone en aérosols sur des tuberculoses bronchiques patentes. Cette Hydrocortisone fut administrée à raison de 10 mg. matin et soir et sous couvert de Néomycine (0,33) matin et soir dans l'aérosol, et d'un traitement antibiotique général (Viomycine le plus souvent).

B) - Rappel des observations du Docteur Morel :

Sur les cinq observations rapportées par le Docteur Morel, la preuve bronchoscopique de l'existence d'une tuberculose bronchique et la vérification de l'action du traitement a toujours été faite.

Dans trois cas, l'association Néomycine - Hydrocortisone a été employée alors que le traitement habituel de la tuberculose bronchique par attouchements locaux avec nitrate d'argent, acide

trichloracétique, et même par les instillations d'I.N.H., après avoir un temps amélioré cliniquement et bronchoscopiquement les malades, n'avait pas empêché la rechute dans les six mois suivants.

Dans les deux autres cas, l'emploi de la nouvelle thérapeutique fut le premier traitement local.

Résumons synthétiquement ces observations :

Dans deux cas, la tuberculose bronchique se manifeste après qu'une intervention chirurgicale ait ôté les lésions parenchymateuses (lobectomie dans les deux cas). Dans un cas, une greffe à la Gebauer avait essayé d'améliorer une sténose bronchique tuberculeuse. Dans un autre cas, il s'agit de tuberculose bronchique avec condensation parenchymateuse correspondante dans le cadre d'une granulie post-primaire. Dans le dernier cas, enfin, tuberculose bronchique pure.

Dans tous ces cas, le traitement par la Néomycine et l'Hydrocortisone eut une durée allant d'un mois et demi à 4 mois.

*Résultats :*

Dans trois cas, le traitement est actuellement arrêté, la guérison ayant été considérée comme acquise. Signalons que tous ces résultats sont caractérisés par une muqueuse normale en bronchoscopie, une disparition totale de tout signe clinique de bronchite et la négativité constante des bacilloscopies. La rapidité d'action de cette méthode est indéniable. Dans l'observation N° II de Morel, qui présentait en bronchoscopie une petite ulcération résistante aux traitements antérieurs, au bout de deux mois de traitement aérosolthérapique il présentait encore une petite fistule, mais deux nouveaux mois de traitement en eurent raison.

Un cas était toujours en traitement au moment où Morel a fait son rapport.

Le dernier constitua un échec de la méthode : c'est le cas de la sténose opérée par greffe à la Gebauer. Le traitement fut fait pendant une durée non précisée mais au bout de laquelle la guérison était parfaite : endoscopique, clinique et bactériologique.

Malheureusement, au bout de 6 mois, réapparition de Bacille de Koch sans modification bronchique en bronchoscopie. Le même traitement fut remis en action. Malade toujours en traitement.

C) - Commentaires du Docteur Morel :

1° - Le Docteur Morel estime avoir obtenu une amélioration substantielle pour des cas de localisations tuberculeuses ayant résisté aux traitements habituels pendant de nombreux mois, et pour lesquelles le problème thérapeutique devenait embarrassant.

2° - La muqueuse bronchique traitée se trouve entièrement reconstituée .

3° - Le fait que cette amélioration ait été acquise dans un délai très court, ne laisse pas place au doute, quant à l'action du médicament.

4° - Le rôle de la Néomycine paraît nul dans les succès obtenus, du fait que dans trois cas, les aérosols de Néomycine avaient amené qu'une légère amélioration alors que l'adjonction de l'Hydrocortisone a considérablement amélioré la situation.

## II. - Notre expérience de l'association Néomycine et Hydrocortisone dans le traitement de la tuberculose bronchique.

Notre expérience porte sur 5 cas de tuberculose bronchique vraie.

A) - Etude analytique :

Sur ces 5 cas, nous avons obtenu 4 résultats excellents et un assez bon :

1) *Résultat assez bon :*

OBSERVATION N° 1. — M. MAR... (N° 3.648) :

Chauffeur de poids lourds, 50 ans, mais éthylique et indiscipliné, il est entré dans le service pour une bronchopneumonie tuberculeuse avec grosse cavité de l'apex gauche le 1er Février 1957 (Classé IV : gravissime). Pendant deux mois, il reçut un traitement général classique (P.A.S. + I.N.H. + Streptomycine 1 g. en intraveineux), associé à la corticothérapie : A.C.T.H. en intraveineux puis Delta-cortisone. Le résultat fut bon avec diminution de l'infiltration péricavitaire et des dimensions de la caverne. Après ce traitement, le malade fut pris en « relais » par des aérosols de Néomycine (0,33 × 2), associés à des aérosols mixtes (Streptomycine + I.N.H.). D'Avril à Juin, l'amélioration se poursuit un peu plus lentement que par le traitement général. A partir du mois de Juillet, le malade maigrit et son image s'aggrave en même temps, il est vrai, qu'une reprise de son éthylisme. En Octobre, devant la persistance progressive de son aggravation, une bronchoscopie montre : « un orifice de la lobaire supérieure encombré « de sécrétions très abondantes ». Quelques jours, après, on ajoute de l'Hydrocortisone dans ses aérosols (10 mg. d'Hydrocortisone Roussel injectable).

Dès le début de Décembre, on note une amélioration clinique et, surtout, radiologique, avec désinfiltration progressive à droite et à gauche, mais les B.K. persistent positifs. Trois mois après (1er Mars 1958), l'amélioration se poursuit lentement et on attend le compte rendu de la bronchoscopie.

2) *Résultats excellents :* 4 cas.

OBSERVATION N. 2. — M. BOU... (N° 3.839) :

Nord-Africain de 34 ans, entré en Juillet 1957 pour une image ganglio-

pulmonaire avec infiltrat du Fowler droit. Le début de la maladie date d'un mois à peine. La positivité des B.K. dans les crachats et une telle image radiologique firent immédiatement pratiquer une bronchoscopie qui montra : « un orifice de la bronche de Nelson droite œdématié et « d'abondantes sécrétions ».

Le traitement entrepris fut le suivant :

4 aérosols de Néomycine + XL gouttes de Rhinostérine par aérosol ;

6 comprimés d'I.N.H.,

4 comprimés de Delta-cortisone pendant deux mois.

1 g. de Streptomycine pantothénique en intramusculaire.

Après six mois de traitement, les recherches de B.K. dans les crachats étaient devenues négatives, le cliché radiologique montrait une cicatrice de la caverne droite et une bronchoscopie pratiquée quelques temps après montrait « quelques sécrétions aérées au niveau du Nelson droit, mais la « morphologie bronchique était normale par ailleurs ». A peu près à la même époque, on n'apercevait plus qu'une petite cicatrice étoilée sur les films tomographiques. Le malade avait, en outre, pris 11 kgs depuis son entrée. Ce malade était toujours en traitement au 1er Mars 1958.

OBSERVATION N° 3. — Mlle BRU... (N° 3.475) :

Jeune eurasienne de 20 ans, traitée depuis Février 1955 avec plus ou

Fig. n° 36 : Mlle BRU... - N° 3.475
*Radiographie pulmonaire* — Novembre 1956

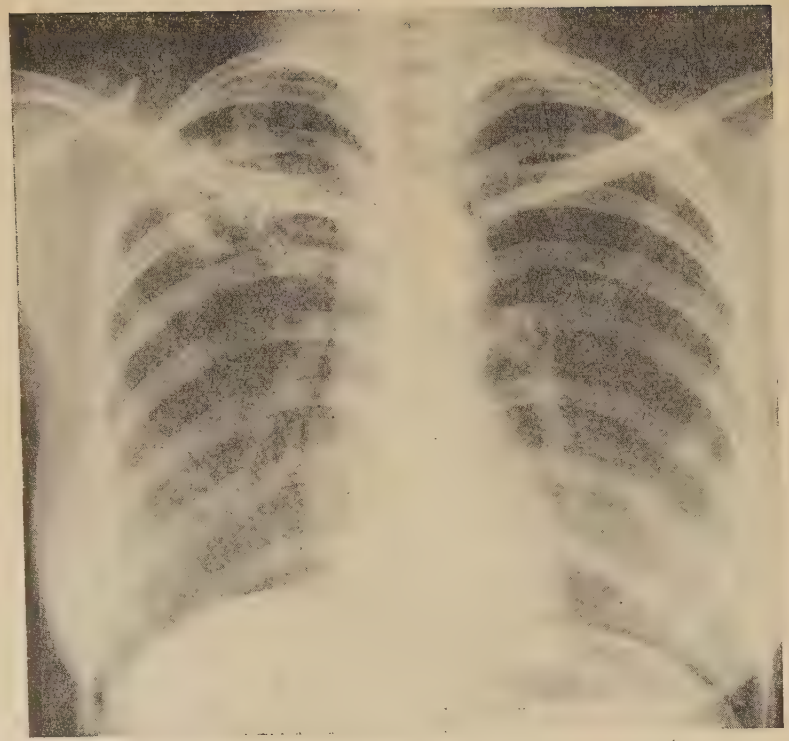

Fig. n° 37 : M^lle BRU... - N° 3.475
*Radiographie pulmonaire* — Mai 1957

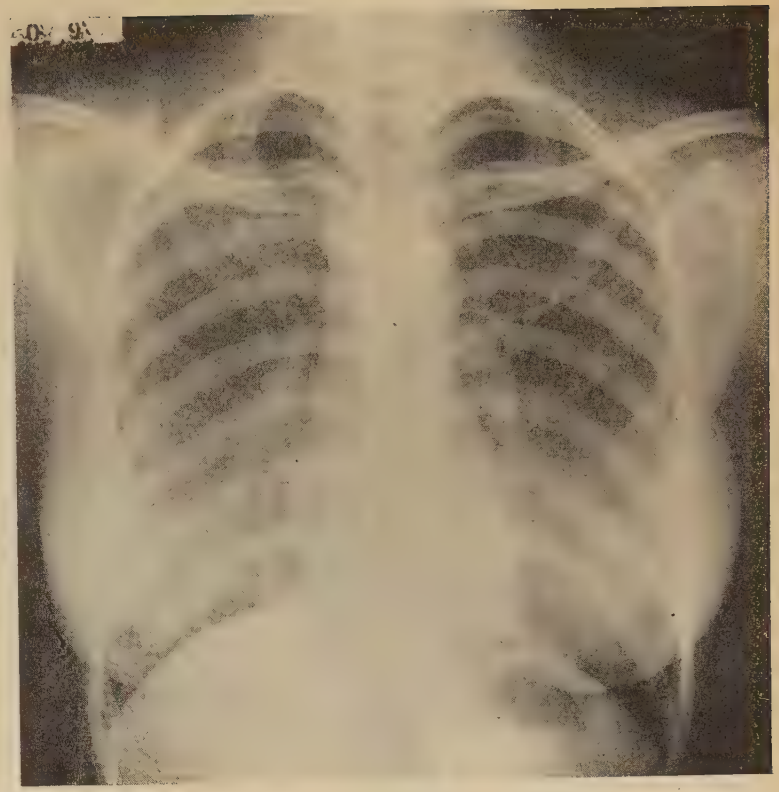

Fig. n° 38 : M^lle BRU... - N° 3.475
*Radiographie pulmonaire* — Janvier 1958

moins de succès. Elle entre dans le service en Septembre 1956 avec une caverne du lobe supérieur gauche. Le traitement par les antibiotiques généraux classiques n'aboutit qu'à l'aggraver. Ayant donc reçu tous les antibiotiques, elle présenta, au mois de Mai 1957, une toux incohercible. Les bacilloscopies étaient positives et, sur les clichés radiologiques, sa cavité du lobe supérieur gauche s'agrandissait. Une première bronchoscopie, quelques mois avant, avait montré un œdème de la carina. Une deuxième bronchoscopie alors pratiquée montra des lésions typiques (Juin 1957) : « Petites « suffusions hémorragiques sur le versant droit de la carina et œdème « diffus de l'arbre bronchique droit ». Le traitement par les aérosols de Néomycine associé à XL gouttes de Rhinostérine fut entrepris durant dix mois, associé les cinq premiers mois, avec du P.A.S. en intraveineux.

Les résultats furent impressionnants : en quelques jours la toux, jusque-là incohercible, disparut et, radiologiquement, on assistait à une diminution rapide et importante des dimensions de la caverne. Les B.K. disparurent de l'expectoration, puis réapparurent en cours de traitement. Mais la reprise du traitement intra-veineux les fit disparaître définitivement.

Chez cette malade, l'association Néomycine et Hydrocortisone permit seule la sédation de la toux ainsi que la diminution des phénomènes de bronchite tuberculeuse qui empêchait la stérilisation de la caverne. L'association à un traitement général entraîna la guérison qui avait été vainement recherchée depuis trois ans. (Voir clichés de 36 à 38).

OBSERVATION N° 4. — M. MAA... (N° 3.562) :

Jeune Nord-Africain de 21 ans, il présentait une image radiologique ganglio-pulmonaire avec infiltrat axillaire gauche, excavé, et le début de sa maladie datait de Novembre 1956. Pendant un an, il reçut tous les antibiotiques associés à de la Corticothérapie ; les lésions s'étaient bien améliorées ; les bacilloscopies s'étaient négativées mais le malade présentait encore des signes fonctionnels marqués : toux fréquente, expectoration abondante, points de côté erratiques. Le 20 Septembre 1957, une bronchoscopie est pratiquée qui montre : « une muqueuse congestionnée, œdématiée et « hémorragique, recouverte de sécrétions adhérentes, surtout au niveau « de la trachée et de l'arbre bronchique droit ». Le traitement par Néomycine et Hydro-cortisone (2 aérosols de 0,33 de Néomycine et XL gouttes de Rhinostérine Cassenne) est alors entrepris pendant six mois (de Septembre 1957 à Février 1958), associé à un traitement général classique (P.A.S., I.N.H., Streptomycine en intraveineux et quelques jours de Delta-cortisone). L'amélioration radiologique, déjà amorcée par le traitement général, continua, mais le malade se sentit amélioré au point de vue fonctionnel et général ; ce malade s'étant enfui, se sentant parfaitement guéri, nous n'avons pas pu lui pratiquer sa bronchoscopie de contrôle.

Enfin, l'OBSERVATION N° 5. — M. REY... (N° 3.782), âgé de 44 ans et éthylique.

Hospitalisé en Mai 1957 pour bronchite chronique, ce malade présentait, depuis plusieurs années, des épisodes respiratoires aigus, s'accompagnant de toux importante et d'expectoration abondante. Aucun autre antécédent notable. De nombreuses recherches de B.K. dans l'expectoration furent pratiquées : elles furent toutes négatives. Sur les clichés radiographiques : empâtement hilaire gauche et augmentation de l'opacité des travées vasculaires partant de ce hile. La bronchographie au Propylix montrait un arrêt sur la lobaire inférieure et permettait à un peu de liquide de filtrer, montrant des bronchestasies sous-jacentes.

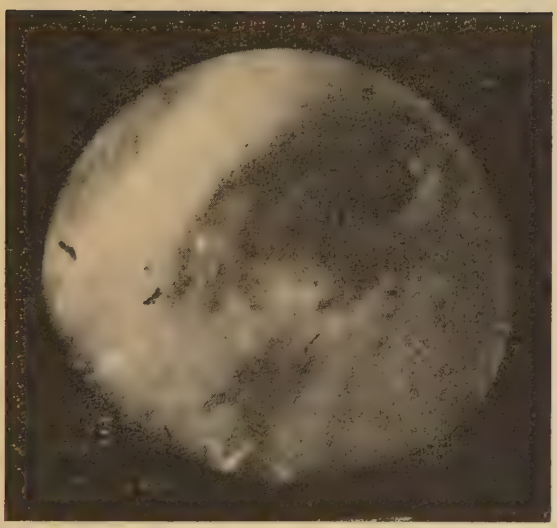

Fig. n° 39 : M. REYN... - N° 3.782
Première bronchoscopie : 31 Mai 1957
*Sténose serrée œdémateuse de la lobaire inférieure. La bronche de Nelson est invisible.*

Fig. n° 39 *bis* : M. REYN... - N° 3.782

Dernière bronchoscopie : 20 Août 1957

*Diamètre normal de la bronche lobaire inférieure.*

*On voit bien la bronche de Nelson et les ramifications terminales de la lobaire inférieure.*

Après un traitement par des antiseptiques respiratoires (Cétylpyridinium en aérosols), une bronchoscopie fut pratiquée le 31 Mai 1957, montrant « à « gauche une sténose très serrée en entonnoir, de la lobaire inférieure. La « lobaire supérieure est normale ». Cet aspect évoquait l'aspect bronchoscopique type de la tuberculose bronchique, bien que l'aspiration au niveau et au delà de la sténose ne ramenât pas de B.K. Le prélèvement biopsique ne fut pas pratiqué devant l'aspect caractéristique : examen cytologique type « P2 ». Le traitement alors entrepris consista en dix instillations endobronchiques de Rhinostérine-Néomycine à raison de 3 par semaine (du 16 Juin au 17 Juillet).

Le 17 Juillet, nouvelle bronchoscopie : « L'image bronchoscopique cons- « tatée lors de la précédente bronchoscopie a notablement régressé. En « effet, la muqueuse bronchique est rose, détergée et non œdématiée. La « sténose de la bronche gauche s'est considérablement élargie, permettant « l'introduction du bronchoscope jusqu'au niveau de la bronche de Nelson « et la vision des bronches de division de la lobaire inférieure. L'éperon « de la lobaire supérieure est normal. Présence de quelques sécrétions « muqueuses un peu épaisses ».

Examen cytologique type « P2 ».

Le traitement consiste alors en aérosols de Néomycine-Rhinostérine deux fois par jour.

Plus d'un mois après (20 Août), une dernière bronchoscopie est pratiquée, montrant un arbre bronchique d'aspect pratiquement normal, mais un calibre assez petit de la lingula.

Le traitement est poursuivi jusqu'en Novembre ; le malade est alors mis en convalescence, puis envoyé ultérieurement en maison de repos.

Nous avons donc ici un exemple de tuberculose bronchique pure, sans lésions parenchymateuses, traitée par le mélange Néomycine-Hydrocortisone avec un succès rapide et remarquable. (Cf. Photos n° 39).

B) - Etude synthétique :

L'Hydrocortisone a eu, sur les 5 cas du Docteur Dumon, une influence manifeste. Elle fut très efficace dans trois cas vérifiés, aussi efficace sur le malade qui nous a quitté spontanément, et moins efficace, mais néanmoins bénéfique, dans le premier de nos cas (Obs. N° 1). Deux malades sont encore en cours de traitement.

Nous voyons que, dans tous les cas, l'action de l'Hydrocortisone s'est manifestée en moins de 2 mois et dans l'espace de quelques jours dans un cas. Chez ces malades longuement traités, avec des résultats médiocres pour la plupart, la rapidité avec laquelle les manifestations cliniques et radiologiques se sont modifiées, ne peuvent pas faire envisager une autre influence que celle de l'hormone anti-inflammatoire. En effet, dans notre premier cas décrit, l'association de l'Hydrocortisone a été réellement et rapidement efficace et, peut-on dire, seule efficace, puisque la Néomycine était employée depuis quelques mois.

— Quant à la Néomycine, son rôle paraissait absolument négligeable pour le Docteur Morel, ses malades étant sous couverture systématique d'une antibiothérapie générale. En ce qui concerne nos malades : 2 d'entre eux (2e et 4e

cas), ont bénéficié de cette couverture antibiotique générale d'ailleurs importante ; un (1er cas) a vu son état transformé par 2 aérosols quotidiens seulement de Néomycine-Hydrocortisone, mais si le renversement du sens évolutif fut rapide, on ne peut en dire autant de l'amélioration des lésions qui, elle, était très lente. Le 3e cas, enfin, a eu un traitement systématique, associant P.A.S. en intraveineux aux aérosols, pendant la première moitié du traitement et laissant la guérison se parfaire sous simple aérosolthérapie. Et le dernier cas (cas N° 5), a guéri par l'aérosolthérapie seule.

Notons, par ailleurs, que dans 4 autres cas où il ne s'agissait que de phénomènes bronchitiques subaigus non tuberculeux, vérifiés par bronchoscopie et qui empêchait la bonne évolution des cavités, l'association Néomycine et Hydrocortisone a entraîné une amélioration susceptible de faire démarrer des lésions qui plafonnaient. (Obs. N° 3372, M. PER... - CL 25 Mme PU...).

### III. - Déductions pratiques.

L'Hydrocortisone en emploi local par aérosol, constitue incontestablement un progrès thérapeutique dans la guérison des tuberculoses bronchiques. Sur 10 cas connus et traités ainsi, 10 furent rapidement améliorés bien que ces améliorations soient d'importance variable : 4 guérisons apparentes — 1 bonne amélioration — et, jusqu'à présent, nous ne comptons qu'une seule rechute.

Notre statistique est un peu moins bonne que celle du Docteur Morel mais, dans tous les cas, sauf un, il y avait des lésions parenchymateuses (au moins une caverne) dans le territoire ventilé par la bronche malade.

Nous n'avons jamais eu à déplorer le moindre accident pro-infectieux.

Quant à la Néomycine, qui vient bien au 2e plan dans cette courte étude, nous ne devons cependant pas lui ôter tout intérêt.

Son action anti-tuberculeuse étant connue et prouvée, l'association à l'intérieur d'un même aérosol avec l'hormone anti-inflammatoire favorise sûrement le processus de réparation des tissus bronchiques. Et s'il peut paraître audacieux de l'utiliser seule comme couverture antibiotique de l'Hydrocortisone, notons qu'elle peut aider à diminuer la quantité des antibiotiques perfusés ou administrés per os, remplissant ainsi son rôle d' « intérim » des antibiotiques majeurs (cas N° 3475 - Mlle BRU...).

QUATRIEME PARTIE

# Utilisation de la Néomycine en emploi local dans les collections de pus tuberculeux

Nous entendons sous le terme de collection de pus tuberculeux, deux choses bien différentes :

— les pleurésies purulentes tuberculeuses,

— les abcès froids quelles que soient leurs origines (ostéo-articulaire ou ganglionnaire).

Devant les bons résultats obtenus par la méthode d'injection d'antibiotique in situ avec les antibiotiques classiques, le Docteur Dumon essaya cette méthode avec la Néomycine.

Le Professeur Mattéi signale (56) avoir guéri une adénopathie isolée par une simple évacuation et injection in situ de 0,20 de Streptomycine. Le Docteur Dumon rapporte les bons résultats obtenus par lui par l'injection locale d'I.N.H. dans le traitement des abcès froids, entre autre, un abcès froid pottique (Dumon, Taranger, Merite et Courtieux) (57).

Bogen (23) signalait en 1950, avoir guéri complètement une cavité thoracique tuberculeuse drainée par l'injection à deux reprises dans une semaine de 1 g. de Néomycine.

Les 6 malades chez qui nous avons utilisé ce traitement se répartissent ainsi :

— 2 cas de pleurésie purulentes,

— 4 cas d'abcès froids : 3 ganglionnaires et 1 péri-articulaire.

Décrivons successivement ces cas :

**— Utilisation de la Néomycine dans les pleurésies purulentes tuberculeuses.**

Dans les 2 cas, il s'agit de très anciens malades :

L'un est un légionnaire de 57 ans (M. HER...), malade depuis 1952, qui, après un séjour en sanatorium revient dans le service en Janvier 1957 pour amaigrissement, fièvre hectique. Vitesse de sédimentation à 103-117, présence de B.K. dans l'expectoration ; à l'examen clinique et radiologique, on découvre un infiltrat de la plage pulmonaire droite et une pleurésie de moyenne abondance à gauche. D'emblée, il reçut le traitement suivant : Aérosols sub-continus de Streptomycine et d'I.N.H. et aérosols continus (cloche) d'I.N.H. pendant un mois. Au bout de ce temps, l'état thermique subfébrile d'abord, aboutit à la reprise d'une fièvre aussi importante qu'à l'entrée. A l'examen, présence d'un épanchement pleural gauche remontant jusqu'à la clavicule (25 Février 1957) et s'accompagnant de dyspnée. A la ponction, pus tuberculeux typique avec présence de B.K.

Le malade est alors traité par des perfusions intraveineuses de Streptomycine et d'I.N.H., associées à 12,5 mg. d'A.C.T.H. dans la perfusion ; ce traitement fut poursuivi pendant un mois durant lequel les signes fonctionnels et l'état général s'améliorèrent, mais le niveau de l'épanchement demeurait haut. Devant l'insuffisance des résultats à l'échelle locale, le malade subit des lavages de plèvre.

Ces lavages sont ainsi pratiqués : ponction évacuatrice, puis lavage avec un ou deux ballons de P.A.S., dans lequel on ajoute 5 gouttes de "Mercryl" ; lorsque le lavage est terminé et que tout le P.A.S. a été évacué, injection par le même trocart d'une ampoule de Néomycine (0,33) et de 500 mg. d'I.N.H. En même temps, continuation de l'I.N.H. en aérosols et on ajoutait 4 aérosols de Néomycine.

Le malade subit ainsi 23 lavages entre le 25 Mars et le 6 Août 1957. La cavité, bien qu'encore radiologiquement une petite fente persistât, fut considérée comme guérie, la ponction ne retrouvant plus de pus.

Fig. n° 40 : M. HER... - N° 1.481
*Radiographie pulmonaire* — Mars 1957

Fig. n° 41 : M. HER... - N° 1.481
*Radiographie pulmonaire* — Avril 1957

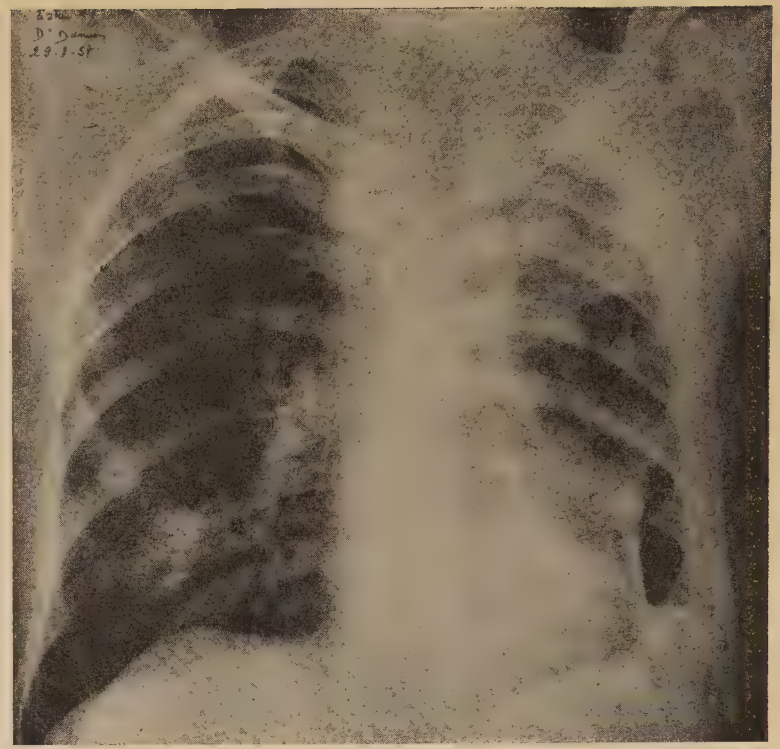

Fig. n° 42 : M. HER... - N° 1.481
*Radiographie pulmonaire* — Juillet 1957

Le deuxième cas :

M. CAR..., est celui d'un jeune homme d'une trentaine d'années, malade depuis plus de dix ans, traité par toutes les thérapeutiques connues, y compris un extra-pleural et un pneumothorax de l'autre côté.

Actuellement, il a développé un épanchement purulent dans sa cavité d'extra-pleural (année 1956). Depuis le mois de Novembre 1957, ce malade est traité par le Docteur Dumon par ponctions évacuatrices, lavages au P.A.S. - Mercrylé intermittents et injection de Néomycine pure, à raison de deux par semaine.

Au bout de cinq mois de traitement (Mars 1958), l'amélioration est très importante, bien qu'il persiste un petit niveau liquide dans la poche. Mais le malade nous signale aussi l'apparition d'une surdité qui, aux dernières nouvelles, se constitue de façon certaine. Il est permis de rattacher l'apparition de cette surdité aux accidents toxiques de la Néomycine ; ce malade subissant ce traitement depuis plus de cinq mois, est arrivé à obtenir des doses toxiques, par suite du passage de la Néomycine à travers les feuillets pleuraux.

**— Utilisation de la Néomycine dans les abcès froids.**

Dans deux cas, il s'agissait d'abcès froids des ganglions cervicaux. Dans un cas, fistule persistante, secondaire à un abcès froid d'un ganglion sous-maxillaire. Dans le dernier cas : abcès froids multiples (fusées) à partir d'une arthrite bacillaire de l'épaule gauche, chez un noir de 23 ans.

*a*) Notre premier cas d'abcès froid des ganglions du cou (Obs. N° 3582 - M. BAL...), est un pêcheur marseillais de 56 ans, présentant une bacillose aiguë, traduite par une broncho-pneumonie et miliaire surajoutée, chez un ancien tuberculeux (caverne du sommet droit). Un mois après son admission, alors qu'il était soumis aux perfusions de P.A.S. - I.N.H. - Streptomycine associées à de l'A.C.T.H., puis de la Delta-cortisone et que son état pulmonaire s'améliorait assez rapidement, on remarqua dans la région carotidienne, l'apparition d'un ganglion cervical gauche dur, puis d'un deuxième au-dessous.

Une vingtaine de jours après leur apparition, ces ganglions se ramollissent l'un après l'autre, dans leur ordre d'apparition, et augmentent de volume, atteignant la grosseur d'un œuf de pigeon.

Ces ganglions ont été traités par des ponctions évacuatrices et injection dans le ganglion supérieur de 500 mg. d'I.N.H. et dans le ganglion inférieur de 0,33 de Néomycine. Pour être asséchés et pour redevenir à une grosseur et à une consistance normale, ces ganglions ont nécessité : le supérieur, 4 ponctions-injections, l'inférieur 7 ponctions-injections, 4 à 0,33 puis 3 à 0,16. A la fin de ce traitement, le résultat était la guérison totale.

Mais trois mois après, alors que l'état pulmonaire conti-

nuait à s'améliorer, le ganglion traité par la Néomycine présentait un petit pertuis suintant alors que celui traité par l'I.N.H. était toujours guéri. L'injection de Néomycine dans le petit pertuis et des pansements superficiels avec des tampons imbibés d'une solution de Néomycine, amenèrent la guérison définitive.

*b*) Le second cas concerne un travailleur nord-africain de 40 ans, traité pour une tuberculose ulcéro-caséeuse commune et chez qui, en cours de traitement, on remarqua l'apparition d'un ganglion cervical bas (juste au-dessus du creux sus-claviculaire) qui augmenta progressivement de volume et se ramollit. Traité par des ponctions-injections de Néomycine pure, le ganglion revint à la normale en 5 à 6 injections et ne récidiva pas.

*c*) Le troisième cas. Il s'agit d'un jeune nord-africain de 21 ans (Obs. N° 3459 - M. ZID...), admis dans le service pour une broncho-pneumonie tuberculeuse en septembre 1956. En même temps qu'il subissait un traitement général habituel par voie veineuse, on remarqua qu'il présentait une fistule suintante au niveau d'un ganglion maxillaire inférieur. Le traitement consista en injection dans le conduit de Néomycine et en tampons superficiels laissés en permanence sur l'orifice. Ce traitement ferma définitivement cette fistule au bout de 4 à 5 injections.

*d*) Le dernier cas est celui d'un jeune noir de 23 ans (Obs. N° 3577 - M. SOU...), admis pour une arthrite tuberculeuse de l'épaule gauche mais qui présentait, en outre, des abcès froids arthrifluents, l'un descendant devant le grand pectoral, un second dans la fosse sus-épineuse, le dernier collecté dans le tissu du creux axillaire. Ils furent traités les uns après les autres, par les ponctions évacuatrices :

— lavage au P.A.S. et injection de Néomycine (0,33) et I.N.H. (250 mg.).

Chaque abcès fut ponctionné par un minimum de 6 ponctions et un maximum de 12, alors que l'articulation était difficilement immobilisée et que le malade était sous traitement général. Ce malade, malheureusement, nous a quitté avant sa guérison, sur sa demande.

Dans ce dernier cas, étant donné l'origine articulaire de ces abcès, on comprend que l'amélioration ait été très lente, et que la cavité située en avant du grand pectoral, une fois tarie après 12 ponctions, ait rechuté un mois après l'arrêt des injections alors qu'on s'occupait des autres cavités.

**— Déductions :**

Nous avons insisté surtout sur la description. Nous serons plus brefs quant à l'interprétation et aux déductions pratiques.

Dans les cavités fermées de petites dimensions, type abcès froids ganglionnaires, son activité antituberculeuse est mise en valeur de façon évidente : il n'y a pratiquement pas d'atteinte générale (et même s'il y en a, comme dans nos cas de lésions pulmonaires graves, il s'agit d'une localisation à part réagissant peu au traitement général) et l'action se rapproche le plus possible de ce qu'elle est in vitro. Son efficacité peut sembler moindre que celle de l'I.N.H., mais elle est indiscutable et les trois guérisons d'abcès froids ou de trajets fistuleux ont été rapidement et définitivement acquises sans qu'il y ait quelque complication d'ordre local.

Pour ce qui est des cavités plus grandes, et nous pensons là à nos deux cas de pleurésie tuberculeuses, mais aussi à notre cas de l'arthrite de l'épaule multi-abcédée, le résultat est beaucoup plus lent à obtenir. Il ne faut pas oublier, pour comprendre cette lenteur d'action et même l'insuccès dans le cas de l'arthrite, que ces cavités, tant pleurales qu'articulaires, sont bourrées d'adhérences, de fausses membranes qui cloisonnent la grande cavité, formant de petites poches, plus ou moins communicantes. Ce qui explique que, malgré l'association de lavage au P.A.S. (souvent deux flacons nécessaires), malgré l'adjonction d'une solution d'I.N.H., nous ayons des résultats tardifs nécessitant parfois plusieurs dizaines de ponctions. Cette méthode peut cependant être d'une utilité extrême, soit pour éviter de laisser à demeure de l'I.N.H. seul ou de la Streptomycine seule — le P.A.S. entraînant des réactions hyperthermiques — soit pour « relayer » le mélange des deux, dans une plèvre tuberculeuse, dont la présence de pus et de B.K. signe la gravité.

# CONCLUSIONS

La Néomycine, découverte par WAKSMAN, alors qu'il cherchait un antibiotique antituberculeux capable de concurrencer sa Streptomycine, avait déçu les espoirs fondés sur elle, car, si *in vitro*, elle s'avérait être un très bon antituberculeux, sa forte toxicité sur le rein et la huitième paire crânienne en limitait son utilisation par voie générale.

Il est indéniable que son emploi par voie générale dans la tuberculose doit être définitivement rejeté. Ses possibilités d'application locale, elles, restent utilisables.

Dans le service du Docteur DUMAS, à l'hôpital Sainte-Marguerite, deux modes d'application locale de cet antibiotique ont été utilisés : l'un visant à obtenir la concentration antibiotique au niveau du poumon par voie broncho-alvéolaire, l'autre par introduction dans le foyer tuberculeux de l'antibiotique à forte concentration.

Dans le cas de son application par aérosols, nous avons obtenu une proportion de succès d'environ 56 % :

— 85 échecs

et 114 résultats favorables répartis comme suit :

— 48 résultats assez bons
— 38 résultats bons
— 28 résultats excellents.

Cette proportion prend son importance si l'on considère que sur ces 220 malades, presque la moitié sont des tuberculeux invétérés (tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale, évoluant depuis plus de deux ans lorsque nous avons essayé ce nouveau traitement, et qui avait déjà reçu avec plus ou moins de succès, tous les antibiotiques classiques connus pour leur efficacité).

Nous avons utilisé des aérosols de Néomycine pure dans quelques cas de tuberculoses récentes, unilatérales, à potentiel évolutif modéré, comme premier et unique traitement : la proportion de résultats favorables est très bonne (11 cas sur 15, dont 5 excellents).

Mais nous avons remarqué par ailleurs que les tuberculoses relativement récentes, unilatérales le plus souvent, et chez qui on emploie la Néomycine pure ou avec un autre antibiotique en aérosol, comme relais de l'antibiothérapie générale, ont statistiquement des succès assez comparables (54 résultats favorables sur 68 cas).

Dans les tuberculoses gravissimes broncho-pneumoniques ou miliaires, une antibiothérapie générale est indispensable au début du traitement, et sera ultérieurement prise en relais par la Néomycine en aérosol.

Quant aux cas invétérés, si dans certains cas la Néomycine en aérosol, pure ou associée, a donné de bons résultats, dans la plupart des cas cependant, la Néomycine pure ou associée au traitement général, n'a pas eu l'efficacité escomptée (56 échecs sur 93 cas). Mais on ne peut pas espérer des « miracles » d'un nouvel antibiotique, là où d'autres, plus puissants, ont échoué. Faisons toutefois deux remarques à ce sujet :

— *In vitro,* la Néomycine est active contre les B.K. streptomycino-résistants ;

— Dans quelques cas, nous avons obtenu des résultats excellents chez des malades « invétérés » (6 invétérés sur 28 cas excellents en tout).

A la lumière de cette étude portant sur 220 cas, nous pouvons déduire les deux indications de la Néomycine en aérosol :

1° - *Néomycine en aérosol employée comme premier et seul traitement :*

Il s'agit d'un emploi que nous ne pourrons être autorisés à utiliser que sous une surveillance extrêmement stricte et que, malgré les succès obtenus, nous ne pouvons faire entrer dans le cadre de la pratique courante.

2° - *Comme "relais" :*

C'est, en réalité, l'indication essentielle et la seule utilisable en pratique. Dans l'ordre d'importance décroissante, nous placerons son utilisation :

— Dans les tuberculoses récentes ayant reçu de quelques mois à un an d'antibiothérapie générale : c'est le relais proprement dit.

— Chez des tuberculeux de gravité moyenne, nous l'utiliserons, dès le début du traitement, en association avec la Streptomycine et l'I.N.H. en aérosol, de façon à avoir une action locale maxima.

— Enfin, chez les tuberculeux invétérés, ayant déjà reçu tous les antibiotiques, nous l'utiliserons comme « un traitement de plus ».

L'emploi de la Néomycine et de l'Hydrocortisone nous paraît être une indication de choix dans le traitement des tuberculoses bronchiques et même des phénomènes bronchitiques banaux au cours des tuberculoses tertiaires : l'Hydrocortisone agissant par son action anti-inflammatoire locale, et la Néomycine associée par la même voie permettant d'employer sans crainte une hormone pro-infectieuse. Signalons que cette thérapeutique peut fort

bien être utilisée isolée, la nécessité d'un traitement général associé n'étant imposé que par l'importance des lésions parenchymateuses, ou par le potentiel évolutif d'un complexe « adénopathie médiastinale — tuberculose bronchique — image parenchymateuse dans le territoire correspondant ».

Quant à l'utilisation de la Néomycine pure introduite dans les cavités tuberculeuses enkystées, les résultats sont satisfaisants dans les pleurésies purulentes, mais nécessitent de multiples et fréquentes injections. Dans les abcès froids ganglionnaires, les résultats sont excellents ; il s'agit alors d'une très heureuse indication et la rapidité et la valeur de la guérison prouvent l'action bactéricide de cet antibiotique.

Après avoir étudié ces trois types d'utilisation locale de la Némycine, il nous apparaît que son activité antituberculeuse doit être reconsidérée sous un jour nouveau. Ces nouvelles modalités d'emploi ont, en effet, éliminé pratiquement toutes possibilités d'accidents toxiques et laissent, par contre, utiliser de façon rationnelle un antibiotique valable, dont on avait dû se priver jusqu'à présent.

Lu et approuvé
*Le Président du Jury :*
Ch. MATTEI
1er Août 1958

Vu et approuvé
*Le Doyen :*
G. MORIN

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 30 Septembre 1958
*Le Recteur :* J. BLACHE

# BIBLIOGRAPHIE

*Une partie importante de nos références a été tirée du livre de WAKSMAN : « NEOMYCIN » — Rutgers University Press* 1953, *New-Brunswick, New-Jersey. Nous les indiquerons, lors des renvois, par la mention :* « WAKSMAN, Neomycin », *suivi du numéro de la page.*


1. - WAKSMAN et LECHEVALIER. — Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin-résistant bacteria, including tuberculosis organisms. (*Science,* 109 : 305-307 - 1949).

1 *bis* - WAKSMAN S. A. — Streptomycine et Néomycine : vers une chimiothérapie de la tuberculose par les antibiotiques. *Sem. Hôp. Paris* (Sept. 1950), 26 : N° 65 - p. 3.091.

1 *ter* - WAKSMAN S. A. — Streptomycin and Neomycin : an antibiotic approach to tuberculosis. *Brit. Med. Jour.* 2 : 595-600 - 1950.

2 - SWART E. A., LECHEVALIER H. A. et WAKSMAN S. A. — The identity of the Neomycin complex as measured by counter-current distribution and microbial analyses. *Jour. Amer. Chem. Soc.,* 73 : 3253-3255, 1951.

3 - WAKSMAN, « Neomycin », page 10.

4 - MONNIER J., QUERCY et RIBET. — Concentrations sériques et urinaires de Néomycine à la suite de l'administration de cet antibiotique en aérosols. *Toulouse Méd.,* Oct. 1956.

5 - WAKSMAN, HUTCHINSON et KATZ. — Neomycin activity upon mycobacterium tuberculosis and other Mycobacteria. *Amer. Rev. Tuberc.* 60 : 78-89 - 1949.

6 - WAKSMAN, « Neomycin », pages 117, 118 et table 76.

7 - WAKSMAN, « Neomycin », page 126.

8 - WAKSMAN, « Neomycin », pages 120, 121.

9 - HSIE J. Y. et BRYSON V. — Gentic studies on the development of resistance to Neomycine and Dihydrostreptomycin in Mycobacterium ranae. *Amer. Rev. Tuberc.* 62 : 300-306, 1950.

10 - WAKSMAN, « Neomycin », page 129 et table 83.

11 - WAKSMAN S. A. — Streptomycin and Neomycin : an antibiotic approach to tuberculosis. *Brit. Med. Jour.,* 2 : 595-600, 1950.

12 - WAKSMAN, « Neomycin », page 133.

13 - KARLSON, GAINER et FELDMAN. — Neomycin in experimental tuberculosis of guinea pigs. *Dis. Chest.,* 17 : 493-1950.

14 - WAKSMAN, FRANKEL et GRAESSLE. — The in vivo activity of Neomycin. *Journ. Bact.* 58 : 229-237 - 1949.

15 - WAKSMAN, KATZ et LECHEVALIER. — Antimicrobial properties of Neomycin. *Jour. Lab. Clin. Med.,* 36 : 93-99 - 1950.

16 - KARLSON, GAINER et FELDMAN. — The effect of Neomycin on tuberculosis of guinea pigs infected with streptomycin-resistant tubercle bacilli. *Amer. Rev. Tuberc.,* 62 : 345-352 - 1950.

17 - LEVADITI et Mme CHAIGNEAU-ERHARD. — Le traitement par la Néomycine des souris tuberculisées est-il efficace ? *Ann. Inst. Pasteur,* 81 : 318-320 - 1951.

18 - RAKE G. — The streptomycins and Neomycin in murine tuberculosis. *N. Y. Acad. Sci. Ann.,* 52 : 765-770 - 1949.

19 - RAKE, DONOVICK et HAMRE. — Neomycin and P-Formylacetanilide 3-thiosemicarbazone (TB 1) in the treatment of experimental murine tuberculosis. *8th Strept. Conf. Atlanta :* 298-302 - 1949.

20 - HOBBY, LENERT et DOUGHERTY. — The evaluation of Neomycin and other antimicrobial agents of bacterial and fungal origin and substances from higher plants. *N. Y. Acad. Sci. Ann.* 52 : 775-778 - 1950.

21 - STEENKEN, WOLINSKY et BOLINGER. — Effect of Neomycin on the tubercle bacillus and in experimental tuberculosis of guinea pigs. *Amer. Rev. Tuberc.,* 62 : 300-306 - 1950.

22 - YOUMANS G. P. — Comparative effectiveness of chemotherapeutic agents upon experimental tuberculosis of mice. *9th Strept. Conf. S. Louis :* 198-199 - 1950.

23 - BOGEN. — Deux références :

— Neomycin treatment of tuberculosis in man. *9th Strept. Conf. S. Louis :* 175-179 - 1950.

— BOGEN, DJANG, BOWMAN et MARGULIES. — The effect of Neomycin in tuberculosis, in culture media, in guinea pigs, and in patients. *Amer. Acad. Tuberc. Phys.,* June 24th, 1950. *Tuberculology,* 12 : 175 - 1951.

24 - GRUMBACH et RIST. — Comparaison de l'activité antituberculeuse de la Néomycine, de la Viomycine et de la Streptomycine. *Ann. Inst. Pasteur,* 81 : 320-324 - 1951.

25 - WAKSMAN, « Neomycin », page 164.

26 - WAISBREN et SPINK. — Neomycin ; Clinical investigations, *Bull. Univ. Minn. Hosp. and Minn. Med. Fndn.,* 21 : 530-551 - 1950.

27 - FELSENFELD, VOLINI, KADISON, ZIMMERMAN et ISHARHARA. — Neomycin blood level in man. *Amer. Jour. Clin. Path.* 20 : 670-671 - 1950.

28 - CARR, BROWN et PFUETZE. — Occurence of deafness in Neomycin Therapy. *Jour. Amer. Med. Ass.,* 144 : 65 - 1950.

29 - SEABURY J. H — Document sans titre. - *9th Strep. Conf. Saint-Louis* · 176-178 - 1950.

30 - WOLGAMOT et DUNCAN. — The Clinical use of Neomycin. *Penn. Med. Jour.* 53 : 1264-1268 - 1950.

31 - WAKSMAN, « Neomycin », pages 165 et 166.

32 - LIVINGOOD, NILASENA, KING, STEVENSON et MULLINS. — Pyogenic infections treated with Neomycin. *Jour. Amer. Ass.* 148 : 334-339 - 1952.

33 - HU, POMERAT, JOHNSON et LIVINGOOD. — Tissue culture studies on human skin. IV. The comparative toxic effects of antibiotics on tissue culture explants of human skin and embryonic chick spleen. *Soc. In Dermat.,* June 1952.

34 - DEBRE, BRISSAUD et CANLORBE. — Experimentation clinique de la Néomycine dans le traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant, in « Neomycin » - WAKSMAN.

35 - DUMON G. — De l'inutilité des antibiotiques modernes en instillations bronchiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Sud-Médical et Chirurgical,* 1952.

36 - LASS A. — L'activation grâce à l'Hyaluronidase de l'absorption des substances tuberculostatiques administrées par inhalation. *Beitr. Klin.* 106 : 2 - 104 - 1951.

37 - EHLERT — La chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire par inhalation d'un facteur de diffusion. *Med. Klin.* 46 : 25-26 - 761 (1951).

38 - DUMON G. et WARNERY M. — Antibiotiques et Hyaluronidase associés dans le traitement des lésions de tuberculose pulmonaire. *Congrès de l'Union Médicale Latine Méditerranéenne,* Barcelone, Mai 1953.
— Compte-rendu in *Rev. de la Tubercul.* T. 18, N° 1, 1954 (WARNERY, DUMON, BRIN, VOISIN et CHANAS).

39 - PARAF, ZIVY, ROSENBERG et RAPAUD. — Article avec deux référ. :
— Les aérosols vrais d'antibiotiques et la tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale* 61, N° 30 (2 Mai 1953), 627-628.
— Traitement de la tuberculose pulmonaire par les aérosols vrais d'antibiotiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 7/8 - 1953 - 211.

40 - TIFFENEAU. — Compte-rendu du 1er Congrès Médical Allemand sur les aérosols. Bonn, Mai 1953, c. r. in *Presse Médicale,* 1953, N° 81, p. 1672.

41 . COURTIEUX Robert. — Thèse Marseille 1955 : Contribution à l'étude de l'aérosolthérapie de la tuberculose pulmonaire.

42 - DUMON G. et COURTIEUX R — Aérosols d'I.N.H. dans le traitement des lésions de tuberculose pulmonaire. *Réunion de Pneumo-Phtisiologie du Sud-Est et Littoral Méditerranéen,* Janv. 1953.

43 - DUMON G., TARANGER J. et CHANAS. — Emploi des aérosols subcontinus d'Isoniazide de Hyaluronidase dans les tuberculoses pulmonaires gravissimes. *Revue de la Tuberc.* T. 18, N° 9 - 1954.

44 - DUMON G., DUMON-LEGRE (Mme), TARANGER et COURTIEUX. — La Néomycine en aérosols dans la tuberculose pulmonaire. *Réunion Soc. Pneumophtisiologie du Sud-Est* (26-3-55), rapporté in :
— *Sem. Hôp.* 2-8 Août 1955 - 31, N° 46 - 7, p. 2628.
— *Presse Médicale,* 28 Mai 1955 - 63, N° 39 - p. 836.

45 - DUMON G., DUMON-LEGRE (Mme), TARANGER et GABRIEL B. — Néomycine et Tuberculose pulmonaire. Une expérience de trente mois. (*Réunion de Pneumophtisiologie du Sud-Est et du Littoral Méditerranéen* (Nice, 1er Juin 1957) et *Société de la Tuberculose.* Rapporté in
— *Rev. de la Tuberc.* (1957) 21, N° 7-8, p. 815-832 ;
— et in *Sud Médical et Chirurgical :* 90, N° 2426 (31 Octobre 1957), p. 6748-6756.

46 - DUMON, DUMON-LEGRE (Mme) et TARANGER J. — The use of Neomycin in combination with Hyaluronidase by the aerosol method in the treatment of pulmonary tuberculosis. 16*th Conf. of the Chemotherapy of Tuberculosis.* St-Louis-Missouri (USA), 11 Fév. 1957.

47 - DUMON, DUMON-LEGRE (Mme), TARANGER J. et GABRIEL. — Anwendung des Neomycin-Hyaluronidase aerosol bei der Behandlung der lungen tuberculose. 3*te. Aerosol Kongress-Deutsches Kuratorium für Aerosol Forschung Bad-Lippspringe,* 17 Avril 57 - rapporté in :
— *Zschr. Aerosol-Forschg.* 3 : 268-279 (1957) et
— *Zschr. für Tuberculose* 110, 3-4. 178 (1957).

48 - SAMUEL, STEVICK, LARKIN et HORTON. — Resulta of a clinical trial of Neomycin aerosol in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. of Tuberc. and Pulmonary disease.* 78, N° 1 - July 1958.

49 - DUMON, TARANGER et COURTIEUX. — Premiers résultats de l'emploi de la Néomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Réunion de Phtisiologie du Sud-Est et Littoral Méditerranéen,* Mars 1955.

50 - CANETTI G. — *Rapport à la XIIIe Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose.* Compte-rendu in *Presse Médicale,* 1954, 62, N° 75 - p. 1565.

51 - DELARUE et PAILLAS. — Etude anatomique des lésions tuberculeuses traitées par les antibiotiques. *Société Française de la Tuberculose.* Rapporté in *Presse Médicale* 1954, 62, N° 53, p. 1117.

52 - PAILLAS J., ROCHE G. et DAUMET Ph. — Etude anatomoclinique des cavernes tuberculeuses anatomiquement détergées après traitement antibiotique. *Soc. Franç. de la Tuberc.* C. r. in *Revue du Praticien* 1957. T. 7, N° 22, p. 2476.

53 - DUMON, PAYAN, TARANGER et COURTIEUX. — Etude comparative de trois cas d'exérèse pour tuberculose après antibiothérapie. *Congrès de l'Union Médicale Méditerranéenne,* Avril 1955.

54 - FORES Cl. — Le problème de l'Isoniazido-résistance. *Revue du Praticien,* 1956. T. 6, N° 3, p. 271.

55 - MOREL R., PELTIER D. et DELGOVE P. — Premiers résultats du traitement de certaines localisations tuberculeuses bronchiques par l'hydrocortisone en applications locales et en aérosols. *Réunion de Pneumophtisiologie du Sud-Est, à Marseille,* 1956. Compte-rendu in : *Marseille Médical,* 95 (1958), N° 1, p. 114/118.

56 - MATTEI Ch. — « Clinique Médicale Pratique » (Masson, édit. 1952). Tome II, p. 1512.

57 - DUMON G., TARANGER J., MERITE G. et COURTIEUX R. — L'Isoniazide local dans le traitement des abcès froids tuberculeux. *Comité Médical des Bouches-du-Rhône,* le 12 Mars 1955 et article original in : *Archives de Médecine Générale et Tropicale,* Juillet-Août 1958.

# SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.*